

HANDBUCH DER INNEREN MEDIZIN

BEGRÜNDET VON
L. MOHR UND R. STAEHELIN

Dritte Auflage

HERAUSGEGEBEN VON
G. v. BERGMANN UND R. STAEHELIN †
BERLIN BASEL

UNTER MITWIRKUNG VON
V. SALLE † UND H. SCHWIEGK
BERLIN

SECHSTER BAND / ZWEITER TEIL

KONSTITUTION · IDIOSYNKRASIEN
STOFFWECHSEL UND ERNÄHRUNG

BERLIN
SPRINGER-VERLAG
1944

KONSTITUTION IDIOSYNKRASIEN STOFFWECHSEL UND ERNÄHRUNG

BEARBEITET VON

M. BÜRGER · F. CURTIUS · R. DOERR
E. GRAFE · FR. KOLLER · W. LÖFFLER
H. OETTEL · C. TROPP · A. VANNOTTI

MIT 347 ZUM TEIL FARBIGEN ABBILDUNGEN



BERLIN
SPRINGER-VERLAG
1944

ISBN-13: 978-3-642-88859-5 e-ISBN-13: 978-3-642-90714-2
DOI: 10.1007/978-3-642-90714-2

**ALLE RECHTE, INSBESONDERE DAS DER ÜBERSETZUNG
IN FREMDE SPRACHEN, VORBEHALTEN.
COPYRIGHT 1944 BY SPRINGER-VERLAG OHG. IN BERLIN.**
Softcover reprint of the hardcover 3rd edition 1944

Inhaltsverzeichnis.

Konstitution.

Von Professor Dr. F. CURTIUS-Berlin. (Mit 208 Abbildungen.)

	Seite
A. Geschichtliche und begriffliche Grundlagen	1
1. Geschichtliches	1
2. Konstitutionsbegriff und Aufgaben der Konstitutionsforschung	4
a) Konstitutionslehre oder Konstitutionspathologie?	5
b) Individuelle und typologische Konstitutionslehre	7
c) Ist Konstitution ein morphologischer oder physiologischer Begriff?	8
d) Konstitution und Rasse	9
e) Phänotypischer Charakter des Konstitutionsbegriffs	12
f) Bedeutet Konstitution einen Dauerzustand?	16
g) Die Bedeutung des Ganzen und seiner Teile für den Konstitutionsbegriff	17
h) Zusammenfassung	20
i) Abgrenzung der Konstitutionslehre von Anthropologie und Vererbungs- forschung	21
3. Der Dispositionsbegriff	22
4. Variabilität und Norm	25
5. Entstehung und Gestaltung der Konstitution	30
a) Erbllichkeit	30
b) Umwelt	34
B. Erscheinungsformen und Typologie der Konstitution	47
1. Morphologie der Konstitution	47
a) Normale Varianten des Gesamtorganismus	47
α) Mikroskopische Befunde	47
β) Makroskopische Befunde: Der Körperbau	47
Allgemeines und Geschichtliches S. 47. — Methodik der Typendia- gnostik S. 53. — Die Typologie KRETSCHMERS S. 56. — Altersvariabilität der Habitusformen S. 70. — Habitusmorphologie des Kindes S. 72. — Habitusmorphologie der Frau S. 73. — Erbllichkeit des Körperbaus S. 75. — Die inneren Organisationverhältnisse der Habitusformen S. 80. — Be- ziehungen von Habitus und funktionellem Verhalten S. 82. — Habitus und Blutdrüsenorgan S. 86. — Die stoffwechselphysiologisch begrün- dete Konstitutionsmorphologie, ausgehend vom Körperbau S. 87. — Habitus und Krankheitsdisposition S. 89.	
b) Normale Varianten umschriebener Art	99
c) Pathologische Varianten des Gesamtorganismus	101
α) Pathologische Steigerungen der normalen Habitusvarianten	102
Die Asthenie S. 102. — Sonstige Habitusformen S. 111.	
β) Allgemeine Entwicklungshemmungen (Kümmerwuchs).	115
Infantilismus S. 115. — Zwergwuchs S. 124.	
d) Pathologische Varianten umschriebener Art	126
α) Systemkrankheiten	126
Arterielles System S. 127. — Venensystem (Status varicosus) S. 136. — Skelettsystem S. 150. — Nervensystem S. 151. — Status thymicolympha- ticus S. 152. — Die Keimblatttheorie der Systemkrankheiten S. 154.	
β) Die Organdisposition	159
Erworbene Organdisposition S. 161. — Erbliche Organdisposition S. 164. — Wesen der Organdisposition S. 179.	
γ) Entwicklungsstörungen als Ausdruck abnormer Konstitution: Die „De- generationszeichen“	185

	Seite
2. Physiologie der Konstitution	205
a) Vegetatives Nervensystem	206
α) Die Vagotoniker	210
β) Die Vasolabilen	217
γ) Korrelationsbiologische Begründung der vegetativen Übererregbarkeit	230
b) Allergische Diathese	234
c) Blutdrüsensystem	236
d) Stoffwechsel	241
Arthritismie S. 247.	
e) Immunbiologie. Infektionsdisposition	255
f) Cerebrospinales Nervensystem und Psyche	266
Motorik S. 266. — Individuelle Verschiedenheiten der sonstigen Funktionen des Nervensystems S. 270. — Psychische Konstitutionstypen ∞ S. 276. — Neuro-psychopathische Konstitution	279
3. Die konstitutionelle Beurteilung der Gesamtperson	285
a) Einleitung	285
b) Korrelationen	286
c) Nicht lokalisierbare Eigenschaften der Konstitution	295
Pigmentierung S. 295. — Altern S. 296. — Gesamtleistungsfähigkeit S. 298.	
C. Die konstitutionelle Disposition zu Erkrankungen	301
D. Methodik der Konstitutionsforschung und Konstitutionsdiagnostik	302
E. Konstitutionstherapie	314
Literatur	320

Die Idiosynkrasien als allergische Krankheiten.

Von Professor Dr. R. DOERR-Basel.

Vorkommen und Häufigkeit	343
Ätiologie	346
1. Die genetischen Bedingungen der idiosynkrasischen Reaktionsbereitschaft	346
a) Die individuelle Anlage	346
b) Der Sensibilisierungsvorgang	350
2. Die Allergene als auslösende Substanzen	353
Pathologische Physiologie	356
1. Die idiosynkrasischen Antikörper (Reagine)	357
2. Allergene und Anaphylaktogene	360
3. Der Mechanismus der pathologischen Auswirkung	362
Symptomatologie	367
1. Das idiosynkrasische Asthma	367
2. Rhinitis und Konjunktivitis	371
Heufieber (Heuschnupfen, Rhinopathia pollinosa) und Heuasthma (Asthma pollinosum)	371
3. Gastrointestinale Typen	377
4. Hautveränderungen	381
Diagnose	384
1. Schleimhautproben	385
2. Hautproben	385
Prophylaxe und Therapie	391
1. Die spezifische Desensibilisierung	392
2. Die unspezifische Desensibilisierung	399
3. Die Abstinenzprophylaxe und Abstinenztherapie	401
Literatur	403

Stoffwechsel und Ernährung.

Der Diabetes mellitus. (Mit Anhang über Hyperinsulinismus.) Von E. GRAFE-Würzburg und C. TROPP-Würzburg. (Mit 15 Abbildungen.)	406
A. Grundzüge der Physiologie und Pathologie des Kohlehydratstoffwechsels. (Bearbeitet von C. TROPP.)	406

	Seite
I. Physiologie des Kohlehydratstoffwechsels.	406
1. Chemie der Kohlehydrate	406
2. Verdauung und Resorption	411
3. Intermediärer Kohlehydratstoffwechsel	413
4. Gluconeogenie (Eiweiß, Fett)	425
5. Acetonkörperstoffwechsel	431
6. Blutzuckerregulation	434
7. Kohlehydratstoffwechsel und Vitamine	437
II. Pathophysiologie des Kohlehydratstoffwechsels (mit Ausnahme des menschlichen Diabetes mellitus).	439
1. Experimentelle Hyperglykämie und Glykosurie	439
a) Innersekretorische Drüsen (Pankreas, Hypophyse, Nebenniere, Schilddrüse, Geschlechtsdrüsen, Thymus)	439
b) Einfluß des Nervensystems	451
c) Pharmaca	453
d) Andere chemische Substanzen	454
2. Nichtdiabetische Hyperglykämien und Glykosurien	455
a) Muskelarbeit	455
b) Nahrungsaufnahme	455
c) Fieber und Infekte	456
d) Nervenkrankheiten	457
e) Leberkrankheiten	457
3. Renaler Diabetes	457
4. Hypoglykämie	460
a) Physiologische Spontanhypoglykämien	461
b) Pathologische Spontanhypoglykämien	461
III. Pathophysiologie des menschlichen Diabetes.	462
1. Spezifische Störung des Kohlehydratstoffwechsels	462
a) Hyperglykämie.	462
b) Glucosurie	464
c) Ausscheidung anderer Zucker im Harn (Laktosurie, Galaktosurie, Pentosurie, Lävulosurie)	467
2. Störungen des Allgemeinstoffwechsels	468
a) Acetonkörperstoffwechsel beim Diabetes mellitus	468
b) Acidose	469
c) Acidose und Coma diabeticum	471
d) Gesamtumsatz	472
e) Eiweißumsatz	473
f) Fettumsatz	474
g) Mineralhaushalt	475
h) Wasserhaushalt	475
IV. Die Theorie des Diabetes mellitus und die Wirkung des Insulins.	477
B. Spezielle Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus (Bearbeitet von E. GRAFE.)	483
I. Mortalität, Morbidität und Ätiologie.	483
II. Pathologisch-anatomische Befunde.	489
III. Einteilung und klinische Verlaufsformen des Diabetes mellitus.	491
1. Unkomplizierte Verlaufsarten	493
2. Komplikationen und Begleitkrankheiten	495
a) Infektionskrankheiten	496
b) Hautkrankheiten	501
c) Krankheiten der Atemorgane	503
d) Krankheiten der Verdauungsorgane	504
e) Leber- und Gallenerkrankungen	506
f) Andere Pankreaserkrankungen	508
g) Andere Stoffwechsel- und innersekretorische Erkrankungen	510
h) Krankheiten der Kreislauforgane	517
i) Krankheiten der Nieren und Harnwege	524
k) Erkrankungen des Nervensystems und der Sinnesorgane	525

	Seite
l) Komplikationen mit chirurgischen Erkrankungen einschließlich maligner Tumoren	530
m) Diabetes und Schwangerschaft	531
n) Seltene Komplikationen mit bisher nicht genannten Krankheiten	535
3. Die Endstadium der Erkrankung (Symptomatologie des Coma diabeticum)	536
IV. Die Diagnose der Zuckerkrankheit und die Klinik des sog. Diabetes renalis	539
V. Die Therapie des Diabetes mellitus.	541
1. Die diätetische Therapie	543
a) Allgemeine Richtlinien	543
b) Durchführung der diätetischen Behandlung ohne Insulin im einzelnen	551
c) Besondere Diätregime	555
α) Verwendung von Hunger und strenger Kost	555
β) Besonders fettreiche Nahrungsregime	556
γ) Besondere Kohlehydratkuren	557
d) Die sog. freie Kost	560
e) Die Verwendung von besonderen Kohlehydraten und Kohlehydratabkömmlingen	562
f) Die Verwendung von Kohlehydrat-Ersatzpräparaten (Süßstoffe und Diabetikermehle)	564
2. Die Insulinbehandlung	565
a) Herstellung, Dosierung und Anwendung des Insulins und der Insulinpräparate	565
b) Indikationen der Insulintherapie	569
c) Die Durchführung der Insulinbehandlung	569
α) Die Insulinbehandlung des Coma diabeticum	569
β) Die Insulinbehandlung bei schweren, nicht durch Diät genügend zu beeinflussenden Formen	573
γ) Die Insulinbehandlung bei Komplikationen und Begleitkrankheiten	580
d) Nachteile, Nebenwirkungen und Gefahren der Insulinbehandlung und ihre Bekämpfung. Die Hypoglykämie.	582
e) Insulinresistenz und insulinrefraktäres Verhalten	589
3. Anderweitige Therapie	591
a) Medikamentöse Behandlung	592
b) Arbeitstherapie	592
c) Die balneologisch-klimatologische Behandlung	594
d) Versuche chirurgischer und röntgenologischer Behandlung	595
e) Diabetikerfürsorgestellen und soziale Probleme des Diabetes	597
VI. Die Prognose des Diabetes mellitus	599
Anhang. Hyperinsulinismus (Inseltumoren). (Bearbeitet von E. GRAFE.)	598
Literatur	607
Porphyrinurie und Porphyrikrankheiten. Von Professor Dr. A. VANNOTTI-Lausanne. (Mit 7 Abbildungen.)	627
Einleitung	627
Die Chemie der Porphyrine	627
Normaler Porphyrimumsatz	630
Klinischer Teil	632
Die pathologische Porphyrinurie	632
Die Porphyrien.	636
Die sogenannte „kongenitale Porphyrie“ oder cutane Porphyrie	641
Die sogenannte akute Porphyrie	642
Allgemeine Begleiterscheinungen der akuten Porphyrie	646
Pathologisch-anatomische Befunde bei der Porphyrie	648
Die Therapie der Porphyrie und der abnormen Porphyrinurien	651
Anhang: Die wichtigsten und gebräuchlichsten Porphyrin-Bestimmungsmethoden	653
Literatur	654

	Seite
Ernährungsstörungen (Avitaminosen, Unterernährung und Überernährung). Ernährung als Heilfaktor. Von Professor Dr. M. BÜRGER-Leipzig. (Mit 36 Abbildungen)	655
A. Nährstoffe und Nahrungsbedarf	655
Aufgabe der Nährstoffe	655
Der Nahrungs- und Energiebedarf	656
Der Grundumsatz	657
Die isodyname Vertretung der Nahrungsstoffe	659
Die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung	659
Die klinische Bedeutung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung	663
Die Nahrungsausnutzung	665
Die Deckung des Eiweißbedarfs und das Eiweißminimum	670
Die biologische Wertigkeit der Eiweißkörper	672
Die Deckung des Kohlehydratbedarfs	674
Die Fette in der Nahrung	678
Der Mineralgehalt der Nahrung	679
Die Spurenelemente	682
Der Säurebasengehalt	688
Der Chlor- und Kochsalzstoffwechsel	691
Kochsalzarme Kost und Magensekretion	693
B. Ernährungsstörungen	695
I. Quantitativ unzureichende Ernährung	695
1. Der absolute Hunger	696
a) Der Eiweißumsatz im Hunger	696
b) Änderungen des Fettstoffwechsels im Hunger	697
c) Die chronische Unterernährung	698
2. Die Ödemkrankheit	698
a) Die Verbreitung der Ödemkrankheit	699
b) Symptomatologie der Ödemkrankheit	700
c) Klinischer Verlauf der Ödemkrankheit	708
d) Stoffwechsel der Ödemkrankheit	709
e) Die spezifische Pathogenese der Ödemkrankheit	709
f) Die Therapie der Ödemkrankheit	711
g) Prophylaxe der Ödemkrankheit	714
Anhang: Mehlährschaden	714
3. Ernährungsstörungen infolge unzureichender Resorption	716
a) Die Nahrungsausnutzung nach totaler Magenresektion	716
b) Resorptionsstörungen nach Darmresektionen	717
c) Die Unterernährung infolge chronischer Erkrankung des Magendarmkanals (Gastritis, Enteritis, Colitis)	717
4. Unterernährung infolge mangelhaften fermentativen Aufschlusses und dadurch bedingter Verschlechterung der Nahrungsausnutzung	719
5. Die einheimische Sprue	721
a) Aussehen des Kranken	721
b) Verdauungskanal	725
c) Veränderungen des Blutes und Knochenmarks	725
d) Stoffwechselstörungen bei der Sprue	726
e) Die Nahrungsausnutzung bei Spruekranken	728
f) Kohlehydratstoffwechsel	729
g) Der Eiweißstoffwechsel bei Spruekranken	729
h) Der Grundumsatz bei Spruekranken	730
i) Hypocalcämie	731
k) Phosphorgehalt des Serums	731
l) Die avitaminotischen Symptome der Sprue	732
m) Neurologische Störungen bei der Sprue	732
n) Pathologische Anatomie bei Spruekranken	733
II. Qualitativ unzureichende Ernährung	733
1. Störungen durch Vitamin A-Mangel	737
a) Erfahrungen über Vitamin-A-freie-Ernährung bei Tieren	738
b) Überdosierung von Vitamin A	740
c) Folgen experimenteller Vitamin-A-freier Ernährung beim Menschen	741
d) Das Blutbild bei Vitamin A-Mangel	742
e) Klinik der A-Hypovitaminosen	743

	Seite
2. Störungen infolge Mangels der B-Vitamine	747
a) Vorkommen des Vitamins B ₁	748
b) Chemie des Vitamins B ₁	748
c) Die physiologischen Wirkungen des Vitamins B ₁	748
d) Vitamin-B ₁ -freie Ernährung bei Tieren	749
e) Die Folgen der Vitamin-B ₁ -freien Ernährung beim Menschen. Die Beri-Beri	750
f) Das Vitamin B ₁ (Aneurin) in der Therapie	752
g) Der Vitamin B ₂ -Komplex	753
h) Das Antipellagra-Vitamin (P.P.-Faktor)	753
i) Symptome der Pellagraschutzstoffvitaminose beim Tier	754
k) Klinik der Pellagra	755
l) Vitamin B ₄	760
m) Der Anämiefaktor	760
3. Störungen infolge Mangels des Vitamin C (antiskorbutisches Vitamin; Askorbinsäure)	761
a) Chemie des Vitamin C	762
b) Vorkommen des Vitamin C in Lebensmitteln	763
c) Der Vitamin C-Bedarf des Menschen	764
d) Klinik des Skorbut	765
e) Sporadischer Skorbut	766
f) Die C-Hypovitaminose	767
g) Infantiler Skorbut	768
h) Die Therapie des Skorbut	770
4. Störungen infolge Vitamin D-Mangels	771
5. Das Vitamin E	774
6. Das Vitamin P	775
7. Das Vitamin K	776
8. Vitamin-K-Test als Leberfunktionsprüfung	777
III. Die Ernährung als Heilfaktor	780
1. Die Fastenkur	780
2. Anzeigen für das Heilfasten	782
3. Rohkost	783
4. Antiphlogistische Ernährung	786
5. Die Wirkung der Frischkost auf die Blutgerinnung	788
6. Alimentäre Beeinflussung der Entzündungsbereitschaft der Haut	790
7. Die künstliche Ernährung	793
a) Die Ernährung mit der Schlundsonde	793
b) Die transduodenale und jejunale Ernährung	794
c) Die rectale Ernährung	796
d) Die parenterale Ernährung	796
e) Osmotherapie	796
8. Ernährung in der Schwangerschaft	798
Literatur	800
Die Lipoidosen. Von Professor Dr. M. BÜRGER-Leipzig. (Mit 22 Abbildungen)	807
Die Phosphatide S. 808. — Die Cerebroside S. 809. — Die Ganglioside S. 810. — Die Sterine und restunverseifbaren Substanzen S. 811. — Das Restunverseifbare S. 811.	
I. Die GAUCHERSche Krankheit (Cerebrosidzellige Lipoidose)	812
1. Der Morbus Gaucher beim Säugling	814
2. Der Verlauf des Morbus Gaucher	816
3. Pathologische Anatomie	817
4. Die chemischen Befunde bei der GAUCHERSchen Erkrankung	818
5. Die Therapie des Morbus Gaucher	819
6. Die Pathogenese des Morbus Gaucher	820
II. Die NIEMANN-PICKSche Krankheit (Phosphatidzellige Lipoidosen)	821
1. Pathologische Physiologie der phosphatidzelligen Lipoidose	822
2. Histologie der NIEMANN-PICKSchen Krankheit	823

	Seite
3. Therapie der NIEMANN-PICKSchen Krankheit	826
4. Amaurotische Idiotie (TAY-SACHSSche Krankheit)	826
III. Die SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSche Erkrankung (Primäre essentielle Xanthomatosen mit vorwiegend ossuärer Lokalisation)	828
1. Die Klinik der SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSchen Erkrankung	828
2. Die Blutveränderungen bei der SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSchen Erkrankung	833
3. Krankheitsverlauf	834
4. Chemische Untersuchungen	836
5. Therapie der SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSchen Erkrankung	837
6. Die Pathologische Anatomie der SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSchen Erkrankung	838
IV. Primäre essentielle Xanthomatosen mit vorwiegend cutaner Lokalisation	839
V. Psoriasis	843
VI. Primäre essentielle Xanthomatosen mit vorwiegend visceraler Lokalisation	845
VII. Primäre Xanthomatosen mit vorwiegender Beteiligung des Endokards und der großen Gefäße	848
VIII. Xanthomatosen mit vorwiegend cerebraler Beteiligung	848
Anhang: HURLERSche Erkrankung	849
Literatur	853
Die Gicht. Von Professor Dr. W. LÖFFLER-Zürich und Privatdozent Dr. FR. KOLLER-Zürich. (Mit 53 Abbildungen)	855
A. Umschreibung des Krankheitsbegriffes	855
B. Der Name	856
C. Zur Geschichte der Gicht	857
D. Klinik	858
I. Allgemeines Krankheitsbild	858
II. Kasuistik (typische Beispiele der Gichtentwicklung)	867
III. Die Krankheitserscheinungen der Gicht im einzelnen	872
1. Das prämorbid Stadium	872
2. Vorboten des Anfalls	873
3. Auslösende Ursachen	873
4. Der akute Gichtanfall	875
a) Lokalisation S. 875. — b) Zeitliche Verhältnisse (Alter zur Zeit des ersten Anfalls S. 877. — Dauer des Anfalls S. 878. — Das Intervall S. 878. — Jahreszeitliche Schwankungen in der Häufigkeit der Anfälle S. 879). — c) Lokale Symptome S. 879. — d) Allgemeinsymptome S. 881.	
5. Die chronischen Gelenkserscheinungen	884
6. Die Tophi	887
Anhang: Die HEBERDENSchen Knoten	894
7. Die Röntgendiagnostik der Gicht	895
IV. Die Beteiligung der verschiedenen Organe bei der Gicht	897
1. Nieren und ableitende Harnwege. Nierensteine	897
2. Die Zirkulationsorgane	904
3. Der Verdauungsapparat	906
4. Die Leber und die Gallenwege	907
5. Die Respirationsorgane	908
6. Das Nervensystem	908
7. Die Sinnesorgane	909
8. Die Haut	909
E. Vorkommen	910
1. Häufigkeit und Geographische Verbreitung	910
2. Das Geschlecht	913
F. Erbllichkeit und Konstitution	914
G. Andere ätiologische Faktoren	920
1. Die Berufstätigkeit	920
2. Die Überernährung	920
3. Das Blei	921
4. Der Alkohol	922

	Seite
H. Gicht und Allergie	924
I. Die pathologische Anatomie der Gelenkgicht.	927
K. Pathophysiologie der Gicht	930
I. Chemische Vorbemerkungen	930
1. Klinisch wichtige Eigenschaften der Harnsäure	930
2. Beziehungen der Harnsäure zu den übrigen Purinkörpern und zu den Nucleinstoffen	933
II. Der Harnsäurestoffwechsel beim Gesunden	938
A. Die endogene Harnsäure	938
1. Die Harnsäure als Endprodukt des Nucleinstoffwechsels	939
2. Die biologische Bedeutung des Nucleinstoffwechsels	940
3. Die Synthese der Harnsäure	942
4. Aus welchen Organen stammt die endogene Harnsäure?	943
5. Die normale Blutharnsäure	946
6. Die Harnsäureausscheidung beim Gesunden	947
B. Die exogene Harnsäure	951
1. Verdauung und Resorption der Nucleinstoffe	951
2. Die diätetische Beeinflussung der Harnsäure-Ausscheidung	951
3. Der sog. Harnsäureschwund	951
III. Das Verhalten des Harnsäurestoffwechsels bei der Gicht	954
1. Die Harnsäure im Blut	954
2. Die Bildung der Harnsäure	955
3. Der Abbau der Harnsäure (Harnsäureschwund)	956
4. Die Harnsäureausscheidung	957
5. Purinbelastungen	961
6. Die Harnsäure im Gewebe	965
IV. Die Nierenfunktion bei der Gicht	967
Die Harnsäureausscheidung im Vergleich zu anderen Nierenfunktionen	967
V. Störungen des Harnsäurestoffwechsels bei nichtgichtischen Zuständen	970
1. Hyperurikämie bei Nierenkrankheiten	970
2. Hyperurikämie durch gesteigerte Bildung der Harnsäure	972
3. Die Beziehungen der Hyperurikämie zu anderen extrarenalen Faktoren	972
4. Hyperurikämie bei Mangelkrankheiten	974
5. Störungen des Harnsäurestoffwechsels bei endokrinen Erkrankungen	975
6. Harnsäurestoffwechsel und Nervensystem	976
VI. Anderweitige Stoffwechselstörungen bei der Gicht (abgesehen vom Harnsäurestoffwechsel)	977
VII. Die biologische Bedeutung des Colchicins	978
L. Die Diagnose der Gicht	984
M. Die Theorie der Gicht	989
N. Die Prognose der Gicht	993
O. Die Prophylaxe der Gicht	993
P. Die Therapie der Gicht	995
1. Therapie des akuten Gichtanfalles	996
a) Lokale Behandlung	996
b) Medikamentöse Behandlung	996
c) Diät	999
2. Therapie des Intervalls.	999
a) Diät	999
b) Physikalische Therapie	1002
c) Beseitigung der Fokalinfektion	1003
d) Medikamentöse Behandlung	1003
3. Die Therapie der chronischen Gicht	1005
Literatur	1007

	Seite
Phosphaturie, Oxalurie, Cystinurie, Diaminurie, Aminosurie, Alkaptonurie. Von Dozent Dr. H. OETTEL-Berlin. (Mit 6 Abbildungen.)	1018
I. Phosphaturie	1018
1. Besonderheiten im Phosphatsäurestoffwechsel und im Phosphatstoff- wechsel.	1018
2. Klinische Symptomatologie	1021
3. Therapie	1022
II. Oxalurie	1023
1. Besonderheiten im Oxalsäurestoffwechsel	1023
2. Klinische Symptomatologie bei der Oxalurie	1027
3. Therapie	1028
III. Cystinurie, Diaminurie und Aminosurie	1030
1. Besonderheiten im Stoffwechsel der schwefelhaltigen Aminosäuren im Zusammenhang mit allgemeiner Schwäche der Desaminierung	1030
2. Klinische Symptomatologie bei Cystinkrankheit, Aminosurie und Dia- minurie	1036
3. Therapie	1037
IV. Die Alkaptonurie	1039
1. Besonderheiten beim Abbau von Phenylalanin und Tyrosin mit Stehen- bleiben auf dem Stadium eines Zwischenproduktes, das den aromatischen Kern noch enthält.	1039
2. Klinische Symptomatologie bei der Alkaptonurie	1048
3. Beziehungen der Alkaptonurie zur Ketonurie und Beeinflußbarkeit der Alkaptonurie durch Acidose-Alkaptochromogene	1053
4. Behandlung der Alkaptonurie.	1059
Literatur	1062
Namenverzeichnis	1067
Sachverzeichnis	1094

Konstitution¹.

Von

F. CURTIUS-Berlin.

Mit 207 Abbildungen.

A. Geschichtliche und begriffliche Grundlagen.

1. Geschichtliches.

Hört man gelegentlich in ärztlichen Kreisen über den Konstitutionsbegriff abschätzig urteilen mit der Begründung, seine Einführung bedeute nur Verschleierung der Problemlage und Störung einer zielbewußten, kausal gerichteten Ursachenforschung, so ist eine derartige Einstellung verständlich, wenn man sich daran erinnert, daß das Wort Konstitution noch bis vor wenigen Jahrzehnten ein *asylum ignorantiae* bedeutete. So schreibt v. HAYEK 1921 mit Recht: „Vor kurzem waren diese Begriffe (Disposition und Konstitution, Ref.) noch inhaltsarme, vielfach mißbräuchliche Schlagworte, sprachliche Verständigungsbegriffe für ungeklärte Verhältnisse der Krankheitsentwicklung.“ ULLRICH (1935) erinnert daran, daß es bis zum Kongreß für innere Medizin von 1911, auf dem bekanntlich die Konstitutionsfrage ernstlich in Angriff genommen wurde, fast verpönt gewesen sei, „von der Konstitution als einem nicht exakt meßbaren Krankheitsfaktor zu sprechen“. Die Zurückhaltung mancher Autoren gegenüber dem Konstitutionsbegriff wird aber weiterhin verständlich angesichts der Kritiklosigkeit und Einseitigkeit mancher neuerer einschlägiger Arbeiten. All diese negativen Seiten sollten aber den Arzt nicht irre machen, er sollte sich bewußt bleiben, daß unter unseren bedeutendsten Krankheitsforschern der Konstitutionsgedanke energische Vorkämpfer gefunden hat. Ich nenne hier zwei dieser Forscher, die gewiß nicht als wissenschaftliche Phantasten bezeichnet werden können und die zeitlebens über medizinische Fragen unermüdlich nachgedacht haben. RUD. VIRCHOW nannte die Erforschung der Individualität „eine letzte Aufgabe der wahren Naturforschung“ und L. KREHL hat einmal geäußert: „Konstitutionslehre treiben ist eine Aufgabe von noch weiterer Größe und verwickelterer Art als Physiologie und Pathologie pflegen“: Es ist so, wie RICH. KOCH sagte: „Sobald sich ein gedanklich geschulter Arzt mit dem Problem der Krankheitsentstehung befaßte konnte er den Begriff der Krankheitsanlage nicht umgehen“.

Demnach verwundert es nicht, daß wir den Konstitutionsgedanken, wenn auch unter verschiedenartigen Bezeichnungen, bis in die älteste Medizin verfolgen

¹ In meinem Beitrag „Allgemeine Vorbemerkungen zur Erbpathologie der Nervenkrankheiten“ (dies Handbuch Bd. V/2) werden Grundfragen der allgemeinen Erbpathologie erörtert. Dasselbst weitere Schrifttumshinweise. Ergänzend sei noch besonders auf das inzwischen vollständig erschienene Handbuch der Erbbiologie des Menschen hingewiesen (herausgeg. von G. JUST).

können: von der Physis der Hippokratiker, die besagte, daß jeder Mensch „seine eigene Natur hat“ und die in dem individuellen Mischungsverhältnis der vier Kardinalsäfte, der gelben und schwarzen Galle, des Schleimes und Blutes begründet sein sollte, der daraus entspringenden Humoraltypologie des Galen und der mittelalterlichen Heilkunde, dem Status laxus (schlaffe Faser) und strictus (straffe Faser) im solidarpathologischen System der Methodiker, bis in die romantische Medizin sehen wir diese Bemühungen um die Erfassung besonderer Reaktionsformen in körperlicher und seelischer Hinsicht: diese letzteren fanden bekanntlich ihren Ausdruck in den vier Temperamenten des Phlegmatikers, Sanguinikers, Melancholikers und Cholerikers. Neben diesen humoralpathologischen Gesichtspunkten spielten bis in die neuere Zeit morphologische Gedankengänge trotz des Aufkommens dieser Forschungsrichtung im 16. Jahrhundert (VESALIUS) nur eine geringe Rolle in den Bestrebungen um die Schaffung einer Konstitutionstypologie. War doch noch die romantische Medizin ihrer ganzen Einstellung nach durchaus in antik-mittelalterlichen Spekulationen nach Art der Krasenlehre befangen, was sich naturgemäß gerade auf einem konkret so schwierig faßbarem Gebiete wie dem der Konstitutionslehre auswirken müßte. Die Reaktion auf diese Bestrebungen konnte nicht ausbleiben. Sie wird von WUNDERLICH in seinem programmatischen Aufsatz im ersten Bande des Archivs für Heilkunde (1860) anschaulich geschildert:

„Als vor einem halben Jahrhundert die Theoretiker der Schulen in sublimen und fundamentlosen Hypothesen über die allgemeinen Verhältnisse des kranken Organismus sich verflüchtigten, da entwickelte sich und reifte bei nüchternen und praktisch denkenden Ärzten die Überzeugung, daß vor allem anderen erst die wirklichen Veränderungen der Einzelteile gekannt sein müssen, wenn eine Einsicht in die Erkrankungen gewonnen werden sollte.“

Mit dieser Wendung zum Lokalisationsgedanken war naturgemäß eine entschiedene Abkehr von konstitutionspathologischen, d. h. den Gesamtorganismus ins Auge fassenden Bestrebungen verbunden. So kam der Konstitutionsgedanke in Mißkredit bzw. er erfuhr eine Verflachung und Entstellung, die von der zwar naiven, aber in ihrer Grundauffassung genialen und tiefen hippokratischen-galenischen Konzeption weit entfernt war.

„Der Konstitutionsbegriff hat während der lokalistischen, anatomischen Periode der Medizin seine Bedeutung als individuelle Verfassung, die zu bestimmten Erkrankungen disponiert, verloren und war zur Bezeichnung solcher Zustände benutzt worden, bei denen das lokalistische Prinzip, die Absicht, einen begrenzten Sitz einer Erkrankung zu suchen, versagte. Man trennt von der Erkrankung der Organe einige Erkrankungen ab, die man als konstitutionell bezeichnet, z. B. Stoffwechselkrankheiten, Blutkrankheiten. Was man unter diesem Kapitel abhandelte, hing sehr von dem jeweiligen Stand der Kenntnisse ab“ (RICH. KOCH 1920).

So kam es, daß man selbst Infektionskrankheiten (Exantheme, Syphilis) zu den „konstitutionellen Krankheiten“ rechnete (NIEMEYER 1865), eine Anschauung, die bekanntlich bis vor kurzer Zeit in dem Begriff der „konstitutionellen Syphilis“ fortgelebt hat. Daß der gleiche Autor auch den Skorbut hier aufführte, kann noch eher verständlich erscheinen, wenn auch die Abhängigkeit der Erkrankung von Ernährungseinflüssen schon längst bekannt war. Ein hervorragendes Beispiel für den damaligen Stand der Konstitutionspathologie ist das 1893 erschienene „Lehrbuch der Konstitutionskrankheiten“ von A. HOFFMANN, in welchem unter Stoffwechselkrankheiten u. a. der Morbus Addisonii behandelt wird. Hier zeigt sich, wie vorher bei dem Skorbut, eine wichtige Tatsache: überall da, wo es im Zuge der Forschung gelang, eine Erkrankung, die bisher als „konstitutionell“ bezeichnet wurde, ätiologisch eindeutig zu definieren, verzichtete man mit Recht auf jene Bezeichnung. Das Buch HOFFMANNs ist weiterhin bemerkenswert wegen seiner Unfruchtbarkeit und Flachheit im Hinblick auf eine allgemeinere theoretische Grundlegung der Konstitutionspathologie. Vom Konstitutionsbegriff, von der Typologie der Konstitution,

von ihren Beziehungen zur Ursachenlehre, insbesondere zu Krankheitsdispositionen und zur Psychologie findet sich kein Wort. Die sog. „Konstitutionskrankheiten“ waren zu einem Sammelbecken nicht lokalisierbarer „Allgemeinkrankheiten“ geworden. Die Unfruchtbarkeit des Begriffs „konstitutionelle Fettsucht“ hat GLATZEL¹ überzeugend dargetan. So wie dort gezeigt wurde, ist es dringend empfehlenswert, den Begriff „konstitutionelle“ Krankheiten endgültig auszumerzen, da er nur geeignet ist, Mißverständnisse herbeizuführen und in diesem Zusammenhang keinerlei Ordnungswert besitzt. Der Konstitutionsbegriff wurde am Ende des 19. Jahrhunderts, wenigstens in Deutschland, als ein notwendiges Übel empfunden, nicht wie in der antiken und auch späteren Medizin als ein Grundpfeiler der ganzen Krankheitslehre, insbesondere der gesamten Therapie, wie das schon WUNDERLICH in seinem genannten Aufsatz mit nachdrücklichem Ernst gefordert hatte, und wie es der im Kampfe gegen eine mechanische und gedankenlose Medizin so hochverdiente O. ROSENBACH um die Jahrhundertwende ausgedrückt hatte: „Alle Phasen . . . in der Geschichte der Therapie hängen direkt oder indirekt mit der systembildenden Auffassung von der Konstitution zusammen.“

War schon das morphologisch-lokalisatorische Prinzip der Förderung des Konstitutionsgedankens abträglich — daß sich morphologische Forschung und konstitutionspathologische Gedankengänge vereinigen lassen, zeigt andererseits die Krasenlehre eines ROKITANSKY, oder die Drei-Stadienlehre K. E. RANKES — so erhielt die alt-ehrwürdige Konstitutionslehre scheinbar den Todesstoß durch die Triumphe der Bakteriologie um ROBERT KOCH und seine Schule. Die „Ursachen“ der wichtigsten Krankheiten waren in den zahlreichen, scharf definierten Mikroorganismen gefunden, und es schien überflüssig, daneben noch die dunklen Begriffe der Konstitution und Disposition zu verwenden. Es war die Zeit, in der COHNHEIM den Ausspruch tat: „Tuberkulös wird jeder, in dessen Körper sich das tuberkulöse Virus etabliert“, derselbe Autor, in dessen berühmter „allgemeiner Pathologie“ das Wort Konstitution überhaupt nicht erwähnt wird. Andere Forscher, wie BAUMGARTEN und BEHRING, haben sich gleichsinnig geäußert. Demgegenüber hielt ROB. KOCH selbst bis zu einem gewissen Grade an der Notwendigkeit der Anerkennung einer individuellen Disposition fest und R. VIRCHOW erhob 1880 seine Stimme, um den einseitigen „Infektionisten“ den Kampf anzusagen. Das Verdienst, am planmäßigsten und deshalb erfolgreichsten gegen den kritiklosen „Bakteriologismus“ Front gemacht und den Ausbau einer modernen Konstitutionslehre gefördert zu haben, gebührt aber ROSENBACH, HUEPPE, GOTTSTEIN und F. MARTIUS. Vor allem dieser hat in verschiedenen Werken, besonders dem 1914 erschienenen „Konstitution und Vererbung in ihren Beziehungen zur Pathologie“ der modernen Konstitutionslehre einen gewaltigen Antrieb gegeben. Wie der Titel zeigt, hatte er schon klar erkannt, daß nur mit Hilfe der Vererbungsforschung eine wissenschaftlich tragbare, von naturphilosophischer Krasen-Mythologie befreite Konstitutionswissenschaft entstehen könne. Wir hatten in den letzten 20 Jahren Gelegenheit zu beobachten, wie die Ergebnisse der modernen experimentellen Genetik, vor allem von MORGAN und JOHANNSEN, in die medizinische Konstitutionslehre eindrangten und ihr damit exakte Grundlagen und Fragestellungen geschaffen wurden.

Diese flüchtige Skizze kann das Studium genauerer Darstellungen der Geschichte der Konstitutionslehre keinesfalls ersetzen. Ich verweise auf das genannte Buch von MARTIUS, ferner auf RICH. KOCH, P. DIEPGEN (1926, 1933 und 1939), H. GÜNTHER, M. v. PFAUNDLER (besonders 1938), J. SCHUMACHER,

¹ GLATZEL: In diesem Handbuch Bd. VI/1, S. 514 und 613—615.

NEUBURGER, E. WIELAND, J. BARTEL (1911). Einen ausgezeichneten kurzen Abriß der alten Temperamentenlehren gab J. HENLE (1876).

Im übrigen werden auch in der folgenden Darstellung historische Hinweise erforderlich sein, da nur mit ihrer Hilfe ein tiefer dringendes Verständnis dieser oft ziemlich verwickelten Fragen möglich ist, wie gleich bei der Analyse des Konstitutionsbegriffs zu zeigen sein wird.

2. Konstitutionsbegriff und Aufgaben der Konstitutionsforschung.

Manche Autoren haben zum Ausdruck gebracht, daß sie von einer theoretischen Festlegung des Konstitutionsbegriffs nicht viel halten, der eine spricht von dem unerquicklichen papiernen Streit, ein anderer belächelt ironisch den Tintenstrom, der schon um dies Thema geflossen sei. Es wurden konkrete Untersuchungen gefordert, der Worte seien nun genug gefallen. Diese Äußerungen haben gewiß manches für sich, vor allem da, wo es sich um die gar nicht seltenen Konstruktionen mancher sog. Theoretiker handelt, auf die man ein Wort WUNDERLICHs anwenden möchte:

„Schlimm sind nur die reinen Bücherärzte, welche, ohne etwas von Kranken zu sehen, von ihren Theorien aus die Praxis zu hofmeistern suchen.“

Eine wirklich allgemein verbindliche Definition des Konstitutionsbegriffes besitzen wir bis heute nicht, wenn auch zuzugeben ist, daß die meisten von denen, die es im wesentlichen angeht, d. h. Kliniker und Pathologen, sich im großen und ganzen darüber im Klaren sind, was unter Konstitution zu verstehen sei. Diese Übereinstimmung ist aber so oberflächlich und unscharf, daß mit Recht immer wieder über die allgemeine Begriffsverwirrung geklagt wird. Man kann also nicht umhin, vor allem anderen in die eingehende Erörterung begrifflicher und terminologischer Fragen einzutreten.

Man liest oft, der Konstitutionsbegriff entspringe dem praktisch ärztlichen Bedürfnis, er sei geprägt zum Gebrauch am Krankenbett, zum Ausbau der Prognostik usw. Dementsprechend erhoffte man von den an Einzelfällen gewonnenen „Erfahrungen“ und „Eindrücken“ eine Förderung dieses Wissensgebietes, was sich aber nicht bestätigt hat. „Sich bei der gewöhnlichen Anschauung, bei der sog. Erfahrung, zu beruhigen, zeigt einen Mangel an wissenschaftlichem Sinn an, der den Zugang zur Erkenntnis des Gegenstandes bis zur Vereitelung aller aufgewandten Mühen zu versperren droht“ (LASSON). Die Konstitutionslehre, insbesondere die Konstitutionspathologie, kann vielmehr nur im Rahmen einer exakten, auf große Beobachtungsreihen gestützten ätiologischen Krankheitsforschung gefördert werden¹. Dabei hat sich oft genug ergeben, daß die Konstitutionslehre der gebende und jedenfalls der anregende Teil gewesen ist und zwar gerade da, wo es galt, durch begriffliche Klarheit und theoretische Besinnung über tote Punkte in der Weiterentwicklung der Pathologie hinweg zu kommen. Ich erinnere in dieser Beziehung außer an die Schriften

¹ Es ist demnach schwer verständlich, wenn KLARE vor kurzem in einem programmatischen Aufruf sagte: „Weder das Tierexperiment noch die klinische Forschung können ihn (den Zweig der Konstitutionsforschung, der sich mit der Beziehung Konstitution/Krankheit beschäftigt. Ref.) befruchten. Einzig der praktische Arzt kann uns hier weiterhelfen.“ (Dtsch. med. Wschr. 1943 I, 281. — Vgl. hierzu auch unsere späteren Bemerkungen auf S. 305.)

Zur Bedeutung des Experiments für die Konstitutionsforschung seien hier unter vielen anderen Beispielen nur die wertvollen langjährigen Versuchsreihen KISSKALTS zur exakten Bestimmung des Dispositionsbegriffes, LANDAUERS Forschungen über das Krüpergen — sie sind grundlegend für die Frage der multiplen Abartungen — oder NACHTSHEIMS Untersuchungen über vergleichende experimentelle Vererbungs- und Konstitutionspathologie der Warmblüter erwähnt. Wollte man als Gegenbeweis der KLAREschen Behauptung alle Beiträge nennen, die die klinische Forschung zur Konstitutionslehre beigetragen hat, so würde das viel zu weit führen. Ich nenne nur einige markante Namen: W. ALBRECHT, J. BAUER, K. H. BAUER, BIEDL, BLEULER, BRAUER, BRUGSCH, CHARCOT, DAWIDENKOW, DOXIADES, H. ECKHARDT, FRANCESCETTI, W. A. FREUND, GRIESINGER, H. GÜNTHER, HANHART, HIS, HUFELAND, E. KAHN, KEHRER, KRAEPELIN, F. KRAUS, KREHL, KRETSCHMER, KÜHNE, J. LANGE, MARTIUS, P. MATHES, MOEBIUS, MORAWITZ, MORO, PANSE, v. PFAUNDLER, O. ROSENBACH, J. H. SCHULTZ, SIEMENS, T. SJÖGREN, B. SJÖVALL, STILLER, VON DEN VELDEN, WEITZ, WIELAND, C. A. WUNDERLICH.

von MARTIUS, an F. W. BENEKES erste exakte Bemühungen um eine wissenschaftliche Korrelationspathologie, an v. HANSEMANNs und TENDELOOS pathologisch-anatomische und BIRNBAUMS psychiatrisch-klinische Forschungen im Sinne einer konditionalen Ursachenlehre.

Wie schon einleitend gesagt wurde: im Verlauf theoretischer Besinnung, nicht dunkel-intuitiver Eindrücke hat die moderne Konstitutionslehre ihre fruchtbarsten Anregungen empfangen, ganz zu schweigen von dem einzigartigen Gewinn, den die Konstitutionslehre von der experimentellen Genetik gezogen hat. Es trifft also durchaus zu, wenn L. R. GROTE schon 1921 sagen konnte, daß „der Inhalt der Konstitutionswissenschaft ein durchaus exakter und mit wissenschaftlichen Methoden erkennbarer geworden ist“. Allerdings: „Eine möglichst klare Vorstellung der Begriffe ist dabei das unumgänglich Notwendige, wenn nicht wieder alle Grenzen niedergerissen und das Dunkel der Unklarheit entstehen soll“ (NAEGELI 1927); es ist nötig, daß „durch klare Fassung der Begriffe den bisher nur allzu häufigen Mißverständnissen vorgebeugt wird“ (HANHART 1924). Wie wichtig diese Forderungen sind, zeigt ein Blick auf solche Veröffentlichungen, die ohne exakte begriffliche und methodische Grundlagen der Förderung der Konstitutionslehre eher abträglich sind¹. Wenn wir uns auf den Standpunkt stellen, „daß es einen festen Konstitutionsbegriff niemals geben wird“ (FRIEBOES), so erklären wir damit gleichzeitig den Verzicht auf jede wissenschaftliche Konstitutionslehre. Wohl hat RICH. KOCH vielleicht recht mit seiner Feststellung, daß wahrscheinlich jeder Konstitutionsbegriff gewisse Widersprüche enthalten werde; er bringt dies damit in Zusammenhang, daß die Elemente eines ätiologischen Konstitutionsbegriffs, nämlich Krankheitsbedingung — im Sinne der heute allein vertretbaren konditionalen Ursachenlehre — und Anlage Gebilde des fiktiven Denkens seien. Hier handelt es sich aber um Schwierigkeiten, die letzten Endes jeder theoretischen Fassung empirischer Tatbestände innewohnen.

Im großen und ganzen schwebt — wie erwähnt — den meisten etwas ziemlich Ähnliches vor, wenn von Konstitution die Rede ist, was zunächst ganz grob und unverbindlich, etwa folgendermaßen bezeichnet werden kann: Die Individualität eines Lebewesens, insbesondere seine besondere Reaktionsweise auf endogene (z. B. hormonale) und exogene Reize (Ernährung, Infektionen, Traumen usw.).

Bei der Aufgabe, einen möglichst scharfen Konstitutionsbegriff herauszuarbeiten, kann man zweckmäßigerweise vom Negativen ausgehen, d. h. feststellen, welche Attribute, die der Konstitution zugehört wurden, mit Bestimmtheit abgelehnt werden müssen. Oben (S. 3) war davon die Rede, daß man „Konstitutionskrankheit“ mit „Allgemeinkrankheit“ identifizierte, und zwar zur Zeit der Blüte lokalistischer Medizin. Für RUD. VIRCHOW ist eine Krankheit dann konstitutionell, wenn es sich um eine „allgemeine, dem ganzen Organismus inhärente Veränderung auf längere Zeit“ handelt. Diese Fassung ist nach ROESSLE, dessen grundlegendem Aufsatz über „RUDOLF VIRCHOW und die Konstitutionspathologie“ (1921) sie entnommen wurde, nicht mehr haltbar, weil es genügend länger dauernde Allgemeinkrankheiten gibt, die nicht als „konstitutionell“ in diesem Sinne bezeichnet werden können, z. B. chronische Allgemeininfektionen. Weiterhin spricht nach ROESSLE gegen eine derartige Definition die Tatsache der Zusammensetzung der Gesamtkonstitution aus „Partialkonstitutionen“. Ähnlich lautet die Kritik der VIRCHOWschen Begriffsbestimmung durch ASKANAZY.

a) Konstitutionslehre oder Konstitutionspathologie.

Eine weitere grundsätzliche Vorfrage ist die, *ob sich die Konstitutionswissenschaft nur mit krankhaften Lebenserscheinungen zu befassen hat*, wie v. VER-SCHUER anzunehmen scheint, wenn er schreibt: „Ein Konstitutionsbegriff ohne Beziehung zur Pathologie würde schemenhaft und unbrauchbar sein. Der Konstitutionsbegriff ist also ein Begriff der allgemeinen Pathologie, ein Hilfsbegriff des ärztlichen Denkens“. Dieser Standpunkt wird damit begründet, daß man den Konstitutionsbegriff nicht „der Wertbeziehung zur Widerstandskraft des

¹ Ich verweise z. B. auf mein Referat in der Dtsch. med. Wschr. 1940 II, 1433.

Körpers . . . entkleiden“ könne. Eine derart ausgesprochen ärztliche Ausrichtung des Konstitutionsbegriffs erscheint ursprünglich nicht gegeben: die individuelle Reaktionsweise eines Menschen in morphologischer und funktioneller Hinsicht — und dazu gehört natürlich seine Widerstandskraft — oder in einem Wort ausgedrückt, seine Individualität oder Eigenart, ist in gesunden wie in kranken Tagen wirksam; daß das Letztere, d. h. die eigentliche Konstitutionspathologie bisher vorwiegend bearbeitet wurde, ist nur in äußeren Umständen begründet. Tatsächlich begegnen wir aber dem Konstitutionsbegriff auch auf vielen Gebieten normaler Lebensäußerung. Hier sei nur ganz kurz verwiesen auf die Beziehungen der Konstitution zu Begabung, Berufseignung und Berufsneigung¹, zur Eignungsbeurteilung für Sport (HOSKE, HERXHEIMER, HERING, KOHLRAUSCH, STUHL u. a.), Arbeitsdienst (SCHUSTER) und Heeresdienst (GERLACH 1937 und 1942) sowie umgekehrt die Beeinflussung der Angehörigen verschiedener Körperbautypen durch diese Betätigungen. (Weiteres Schrifttum im Handbuch der Erbbiologie, ferner bei RAUTMANN 1924 und 1926, A. ARNOLD u. a.) Schließlich ist bekannt, daß Konstitutionsforschung und Versicherungsmedizin in enger Beziehung stehen, daß der Versicherungsarzt die Aufgabe hat, „ein Urteil darüber abzugeben, wie lange der zu Versichernde, also meist ein im gewöhnlichen Sinne gesunder Mensch, voraussichtlich leben wird“. Die Lebensprognose gründet sich bekanntlich auf sorgfältige, außerordentlich große Statistiken; sie „berücksichtigen außer Alter, Geschlecht . . . Beruf . . . Lebensweise ganz besonders die Familiengeschichte und den gesamten Habitus des Antragstellers, d. h. also . . . die Erblichkeitsverhältnisse und die Konstitution“ (F. WIETHOLD).

Bekanntlich sind die Grenzen zwischen Gesundheit und Krankheit durchaus fließende. So verwundert es nicht, wenn für SALGE die kindlichen „Konstitutionsanomalien“ vielfach nichts anderes darstellen als besonders stark ausgeprägte Normaleigenschaften.

Daneben sprechen auch theoretische Überlegungen gegen eine Beschränkung der Konstitutionslehre auf Krankhaftes, denn „eine der Voraussetzungen zu einer Konstitutionspathologie ist die Schaffung einer «Konstitutionsanatomie und Konstitutionsphysiologie» . . .“, deren „Ziele unendlich weitgesteckte“ sind (R. ROESSLE 1934). Ähnliches hatte wohl schon MARTIUS im Auge, wenn er 1914 schrieb: „Den Physiologen und Anatomen interessieren die Konstitution und ihre Gesetze an sich“, um dann allerdings weniger treffend fortzufahren: „den Arzt erst in ihrem Verhältnis zur Krankheitsentstehung“. Gewiß beschäftigt sich der Arzt mit der pathogenetischen Bedeutung der Konstitution; ohne die Kenntnis normaler Variabilität wird er aber hier wie auf anderen Gebieten wenig Erfolge erringen. Auch andere Pathologen haben sich im Sinne ROESSLES geäußert, z. B. HART und N. H. TENDELOO; dieser schreibt:

„Die Eigenschaften des Ganzen, des Organismus, stellen, gleichgültig, ob sie normal oder abnorm sind, eine Konstellation von Faktoren dar, welche die Leistungsfähigkeit und Widerstandsfähigkeit des Organismus, seine Empfindlichkeit gegen bestimmte Schädlichkeiten und die Art seiner durch sie erfolgenden seelischen und stofflichen Veränderungen bedingen. Diese Konstellation sämtlicher Eigenschaften des Ganzen nennen wir seine Konstitution.“ Nach HART (1922) ist es „ein weitverbreiteter Fehler, das Konstitutions- und Dispositionsproblem nur unter dem Gesichtspunkte der Pathologie zu betrachten“.

Ebenso stellt der Hygieniker MAX RUBNER in einer Untersuchung über den Konstitutionsbegriff fest: „Konstitution ist auch ein Begriff für die Gesundheitslehre weit umfassender geistiger und körperlicher Eigenschaften“. Wenn wir in die ersten Anfänge der Konstitutionslehre zurückgehen, begegnen wir der gleichen Auffassung, was am besten darin zum Ausdruck kommt, daß

¹ Vgl. dazu JUST sowie KROH: Handbuch der Erbbiologie, Bd. V/1. Berlin 1939.

HIPPOKRATES den Dyskrasien als den fehlerhaften Mischungen der Körpersäfte, die Eukrasie, den Zustand normaler Säftemischung gegenüberstellte.

b) Individuelle und typologische Konstitutionslehre.

Oben wurde das Individuelle als Hauptcharakteristikum eines vorläufigen Konstitutionsbegriffs bezeichnet. Führende Pathologen und Kliniker sind sich hierin einig: „*Reden wir von der Konstitution ohne weiteres, so meinen wir die Konstitution eines Individuums*“ (TENDELOO 1929). Für FR. v. MÜLLER (1920) ist Konstitution die Beschaffenheit der „ganzen Person in ihrer individuellen Eigenart“. Daraus wurde schon 1871 von HARTMANN und seither wiederholt auch von anderen Autoren der an sich berechnete Schluß gezogen, daß es so viele Konstitutionen gebe wie Menschen. Gelegentlich führte diese Erkenntnis zu der Annahme, daß es angesichts dieser unendlichen Vielgestaltigkeit der Einzelkonstitutionen unmöglich sei, eine wissenschaftliche Konstitutionslehre zu entwickeln. Es ist wohl aus dieser methodischen Schwierigkeit zu verstehen, daß ganz vereinzelt der Individualitäts- oder Personalstandpunkt in der Bildung des Konstitutionsbegriffs aufgegeben wurde. So von B. STOERK, der Konstitution definiert als „die . . . Beschaffenheit bestimmter Gruppen von Menschen, die . . . sowohl in ihrer Entwicklung als auch im Kampf ums Dasein ein typisches Verhalten aufweisen“. Ähnliche Gedankengänge dürften O. v. VERSCHUER geleitet haben, wenn er mit einer mir nicht recht verständlichen Erklärung jenen personal-individuellen Konstitutionsbegriff direkt ablehnt:

„Wenn vielfach geglaubt wird, daß das Bestreben der Konstitutionslehre sei, durch Erfassung der Konstitution einen Begriff von der individuellen Persönlichkeit zu bekommen, so beruht dies auf einer Verwechslung von Begriff und Realität.“

Angesichts der grundsätzlichen Wichtigkeit dieser Frage — sie ist der Angelpunkt konstitutionsbiologischer Methodologie — ist es zweckmäßig festzustellen, ob und in welcher Weise andere Autoren in ihren Konstitutionsdefinitionen der Individualität Raum gegeben haben. Wir werden dabei sehen: „Das Wort Konstitution wurde von jeher so gebraucht, daß damit etwas für das Individuum Charakteristisches und aus seinem innersten Wesen Entspringendes gemeint war“ (E. KRETSCHMER 1935). So ist für WUNDERLICH Konstitution das Ergebnis der Geschichte eines Individuums, für W. ALBRECHT „die Eigenart der Persönlichkeit“, für M. RUBNER „die individuelle Eigenart“, für SCHUBERT und PICKHAN „die . . . Individualität des Organismus“, für E. HANHART (1924) „die Gesamtheit der in einem Individuum gelegenen reaktiven Möglichkeiten“, für TANDLER die Summe der „individuell varianten . . . Eigenschaften des Individuums“; K. H. BAUER nennt die Konstitution eines Menschen die Erscheinungsform seiner gesamten psychophysischen Persönlichkeit. Der Erbbiologe A. KÜHN spricht von der „Gesamtverfassung eines jeden Einzelwesens“, die sich „in seiner besonderen Gestaltung ausspricht“, R. SIEBECK von der „individuellen . . . Eigentümlichkeit der Person“. Auch LOTZE, GIGON, F. KRAUS und ROESSLE bezeichnen die Konstitution als das dem Einzelindividuum „Eigentümliche“. BIEDL spricht von der „besonderen Reaktionsweise der Einzelpersonen“, C. OEHME von dem, „was dem einzelnen Menschen eigen ist“. Für W. SCHULZ ist Konstitution derjenige Anteil des menschlichen Organismus, in dem sich seine „Einzigartigkeit“ offenbart. Nach all dem ist es selbstverständlich, daß auch die ärztliche Praxis feststellt:

„Die Erfahrung am Krankenbett zwingt uns in jedem Einzelfalle, einen ganz individuellen Faktor mit in Rechnung zu ziehen: die Konstitution des Kranken“ (CHVOSTEK 1912).

Wir sehen demnach, daß Kliniker, Anatomen, Pathologen, Hygieniker und Genetiker in durchaus gleichsinniger Weise das individuelle Moment in den

Mittelpunkt ihrer Konstitutionsdefinitionen stellen. Dies möge zum Schluß noch einmal an einem vor etwa 100 Jahren geprägten und meines Erachtens noch heute voll gültigen Satze veranschaulicht werden.

„Es soll . . . der Ausdruck Konstitution in der Regel nichts anderes bedeuten, als individuelle Konstitution, d. h. die Beschaffenheit des Körpers, die dem einzelnen Individuum außer den Eigenschaften zukommt, die es als Individuum derselben Tierart und von dem nämlichen Alter und Geschlecht mit anderen gemeinschaftlich besitzt“ (BAUMGÄRTNER 1837).

GROTE dürfte demnach Recht haben mit seiner Feststellung:

„Die Konstitutionspathologie (bzw. die gesamte Konstitutionslehre, Ref.) hat als Aufgabe die Erforschung des Individuums“ (1922) oder noch schärfer in rein pathogenetischem Sinne gemeint, die Aufgabe „den Einzelfall einer persönlichen Erkrankung zu begreifen“ (1921).

Es war oben die Rede von den methodischen Schwierigkeiten, welche aus der Unübersehbarkeit zahlloser Einzelpersonen erwachsen; jedoch es gibt „doch unzweifelhaft mehr oder minder sinnfällige und wichtige gemeinsame Merkmale und Züge, Übereinstimmungen gewisser Partialkonstitutionen und Differenzen anderer, die eine Gruppierung sowohl der innerhalb der normalen Variationsbreite sich bewegenden als auch der ausgesprochen anormalen Gesamtkonstitutionen gestatten“ (J. BAUER). Eine so verstandene Konstitutionslehre kann, wie LIPSCHÜTZ richtig betont hat, nichts anderes sein, als eine Systematisierung, denn sie ist nur in der Lage, Kollektivurteile abzugeben, jedoch keine Individualurteile (HUECK). Dieser systematisierenden Richtung der Konstitutionslehre, die den nomothetischen, nach allgemeinen Gesetzmäßigkeiten strebenden Wissenschaften WINDELBANDS zuzurechnen ist, steht jedoch ergänzend eine zweite Richtung zur Seite, entsprechend den idiographischen Wissenschaften WINDELBANDS. Hier ist die besondere Einmaligkeit einer Einzelperson, dort die Variabilität artgleicher Personengruppen das Forschungsobjekt. In diesen Bereich gehören z. B. Untersuchungen über Habitus und Mortalität oder Habitus und Lebensprognose (Lebensversicherungsstatistik). Es bestehen also nebeneinander eine *typologische Konstitutionslehre*, die allgemeine Gesetzmäßigkeiten zu erfassen sucht, und eine *individualbiologische Konstitutionallehre*, insbesondere Konstitutionspathologie. Man kann demnach „nicht allein von einer konstitutionellen Besonderheit eines Individuums, sondern auch einer Art, einer Rasse, auch einer bestimmten Entwicklungsstufe (Alterskonstitution) sprechen“ (M. v. PFAUNDLER, 1931). Gegenüber der Erforschung von Menschengruppen hat die letzten Endes wesentlichste individualpathologische Forschung die Aufgabe, die massenstatistisch gewonnenen Erkenntnisse — soweit als möglich — auf die Einzelperson zu übertragen. Daneben aber will sie in Form empirischer Personal- und Transpersonalanalyse (Genealogie) das Besondere und Einmalige des betreffenden Individuums, speziell seiner krankhaften Reaktionen, erfassen, und zwar auch in seinen exogenen Anteilen. Ein genaueres Programm dieser individualpathologischen Forschungsrichtung habe ich 1934 und 1939 entwickelt¹.

e) Ist Konstitution ein morphologischer oder physiologischer Begriff?

Man hat viel darüber debattiert, ob es sich bei der Konstitution *mehr um einen morphologischen oder einen physiologischen Begriff* handle. Nach dem Vorstehenden kann es kaum zweifelhaft sein, daß die Aufstellung einer derartigen Alternative zwecklos ist. Die Eigenart eines Organismus drückt sich gleichermaßen in Form und Funktion aus; beide sind selbstverständlich auch für seine Leistungs- und Widerstandsfähigkeit verantwortlich und vor allem: die Trennung von Form und Funktion ist ja nur eine künstliche, unserem begrenzten Vorstellungsvermögen angepaßte Betrachtungsweise der Lebens-

¹ Vgl. hierzu S. 132.

vorgänge. Wenn wir ein morphologisches Kennzeichen der Konstitution feststellen, wissen wir nicht, welche funktionellen Vorgänge mit ihm korrelativ verknüpft sind; man denke etwa an die Beziehungen von Turmschädel und hämolytischem Ikterus oder von Dystrophia adiposogenitalis, Pigmentdegeneration der Retina und Hexadaktylie einerseits, Schwachsinn andererseits (BARDET-BIEDL-Syndrom). Die Konstitutionsanalyse muß sich zunächst an das relativ Stabile, Meßbare halten, ehe sie dazu übergeht, eine vorwiegend funktionelle Konstitutionstypologie auszubauen; sonst geraten wir in ein Labyrinth sich widersprechender Teilbefunde, wie später am Beispiel der Asthenie näher auseinandergesetzt werden soll. Zudem birgt die Überbetonung des Funktionellen die große Gefahr in sich, daß unklar-vitalistische Gesichtspunkte in die Konstitutionslehre hineingetragen werden, was ihrer Entwicklung zu einer exakten Disziplin kaum förderlich sein dürfte. Wenn FRIEBOES vor wenigen Jahren angibt, er denke sich sinnbildhaft die Konstitution so entstanden, „wie eine mit unendlich mannigfaltigem Mosaik von Farbtupfen bedeckte Scheibe, aus der die Rotationsmaschine, im Menschen die Lebenskraft, eine bestimmte Gesamtfarbennuance, charakteristisch für jedes einzelne Individuum, schafft“, so werden wir erinnert an die 1865 gegebene Konstitutionsdefinition LEBERTS: „Die Summe der Kraft der Organe und Funktionen bildet den freilich vagen Begriff der Konstitution“. Es ist sicherlich kein Zufall, daß sich auch FRIEBOES bezüglich der Gewinnung eines brauchbaren Konstitutionsbegriffs äußerst skeptisch geäußert hat (vgl. S. 5). Wir schließen uns also durchaus den Autoren an, die Morphologisches und Funktionelles als gleichwertige Elemente jedes Konstitutionsbegriffs betrachten (BORCHARDT, v. EICKSTEDT, TANDLER, BIRCH-HIRSCHFELD, GIGON, GROTE u. a.).

„In Wirklichkeit sind Form und Funktion nicht voneinander zu trennen, Formen sind — für unseren menschlichen Maßstab — lang ausgedehnte, langsame, Funktionen dagegen vorübergehende, rasche Abläufe. Es gibt keine selbständige Form oder Struktur und keinen selbständigen Prozeß, beide sind nur Glieder von ganzheitserhaltenden, funktionellen Systemen“ (M. CLARA 1940).

„Auch unser Körper ist ein Produkt lebendigen Geschehens, ist eine Bewegungsspur, nämlich der Gestaltungsbewegungen, die zusammen mit der geweblichen Ausgestaltung des zunächst rein zelligen Bildungsmaterials Körper, Körperteile und Organe aufbauen, formen, hinstellen“ (H. PETERSEN 1939).

d) Konstitution und Rasse.

Eine weitere Vorfrage zur Abgrenzung des Konstitutionsbegriffs, die vor einigen Jahren zu einem ziemlich umfangreichen Schrifttum führte, scheint heute zu einem gewissen Abschluß gekommen zu sein, diejenige nach den *Beziehungen von Konstitution und Rasse*. Wir können deshalb auf zusammenfassende Darstellungen des Gebietes hinweisen (KRETSCHMER 1940, SALLER, A. ARNOLD, V. LEBZELTER, in diesen Arbeiten weiteres Schrifttum) und uns damit begnügen, den heute wohl allgemein vertretenen Standpunkt kurz wiederzugeben:

„Eine Identität der Konstitutionstypen (gemeint sind hier nur Habitustypen, Ref.) mit bestimmten Rassetypen kann nicht in Frage kommen. Dagegen können in bestimmten Rassen und Volksstämmen bestimmte Konstitutionsgruppen stärker oder schwächer hervortreten“ (KRETSCHMER 1940).

Die grundsätzlich gleichsinnige Typenvariabilität ist für die verschiedenen deutschen Stämme (HENCKEL, v. ROHDEN u. a.), für Japan (SAZA, IKEMI, SUGIHARA, BÄLZ: er unterschied einen feinen, schmalen und einen großen, derben Typus) sowie für Indien bzw. China (v. EICKSTEDT) nachgewiesen worden. Es besteht also kein Zweifel darüber, daß es sich um eine die gesamte Menschheit betreffende Gesetzmäßigkeit handelt, daß 3 Grundtypen des Habitus — und

wahrscheinlich auch entsprechende, mehr oder weniger polar angeordnete Funktionstypen — bestehen, ein untersetzt-breiter, ein hochgewachsen-schlanker und ein muskulös-athletischer Typ. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß sich „nicht alle Konstitutionstypen bei allen Rassen durch die gleichen Merkmale kennzeichnen lassen“ (SALLER 1930).

Die folgenden Abbildungen belegen die innerhalb einer Fremdrasse vorhandene Habitus-Variabilität.



Abb. 1. Breit- und Langwuchs bei Angehörigen derselben indischen (Gujerati-)Kaste. (Nach v. EICKSTEDT.)

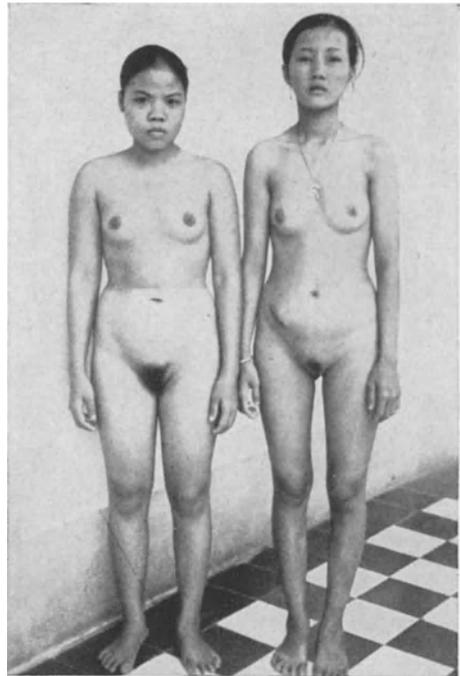


Abb. 2. Breit- und Langwuchs bei Cochinchinesinnen aus Pnom-Penh. (Nach v. EICKSTEDT.)

Die Frage, ob man die spezifischen *Rassenmerkmale* eines Menschen seiner *Konstitution einordnen soll oder nicht*, scheint letzten Endes Geschmackssache. Jene oben zitierte Definition BAUMGÄRTNERS (1837, vgl. S. 8), der die Art-, Alters- und Geschlechtskennzeichen als das Typische, Gleichartige der Konstitution als dem Variablen, Individuellen gegenüberstellte, ist wohl als Vorläufer von TANDLERS Begriffsbestimmung anzusehen, der ebenfalls die „Art- und Rassenqualitäten“ von der individuellen Konstitution abziehen will. Man kann nicht umhin, dieser Festlegung eine gewisse Folgerichtigkeit zuzuerkennen, da Konstitution ja tatsächlich das Besondere der Einzelpersonen (bzw. einer Gruppe ähnlicher Einzelpersonen) innerhalb einer nach Rasse, Alter und Geschlecht homogenen Population bedeuten soll. Denkt man aber die Folgerungen eines derartig eingegengten Konstitutionsbegriffs weiter, so ergeben sich derartige Unstimmigkeiten, daß die Ablehnung der BAUMGÄRTNER-TANDLERSchen Fassung geboten erscheint. Zunächst ist ja klar, daß die Rassenmerkmale selbst einer hochgradigen Variabilität unterworfen sind und demnach für die Kennzeichnung der Eigenart, d. h. der Konstitution des Einzelmenschen von größter Bedeutung sein können, auch im Hinblick auf Krankheitsdispositionen. So

sind besonders pigmentarme aber noch nicht albinotische Angehörige der nordischen Rasse gegenüber Sonnenbestrahlung wesentlich empfindlicher als dunklere. Die rassenphysiologische Steatopygie der Hottentottenfrauen kann sich im Rahmen einer allgemeinen Lipomatose als schwerer Gesundheitsschaden auswirken, während sie bei geringer Ausprägung pathogenetisch bedeutungslos ist.

Gleiches gilt von Alters- und Geschlechtsdispositionen: die erhöhte Anfälligkeit von Frauen zur Zeit der Menstruation, die besondere Morbidität von Schwangerschaft und Wochenbett können doch unmöglich von der Analyse der Individualkonstitution ausgeschlossen werden, da auch sie — wie alle biologischen Gegebenheiten — einer enormen Variabilität unterworfen sind. Vor allem aber ist es der später eingehend zu besprechende Ganzheitscharakter der Konstitution, der es uns, wie der Mehrzahl der Autoren unmöglich macht, der BAUMGÄRTNER-TANDLERSchen Fassung zu folgen. Die Eigenart eines Menschen, seine besondere Reaktionsweise, insbesondere seine Erkrankungsbereitschaft, sein Temperament, kurz seine persönliche Konstitution, ist ein unteilbar Ganzes, aus dem wir ohne biologisch untragbaren Schematismus nichts herauslösen können, zumal nichts von derart zentraler Bedeutung wie Rasse, Alter und Geschlecht. Ein recht einleuchtendes System dieser Beziehungen verdanken wir SALLER (1930). In den Merkmalen, welche die Gesamtmenschheit als Art, d. h. als Fortpflanzungsgemeinschaft, kennzeichnen, stimmen wir alle überein. Rasse ist „beim Menschen eine Kombination erblicher Merkmale von bestimmter Variabilität, die unter geographisch bedingter Isolation in Erscheinung getreten ist und durch die sich die Träger der einen Rasse von den Trägern anderer Rassen unterscheiden“. „Die Rassenkonstitution umfaßt die Merkmale der Gesamtkonstitution des Einzelindividuums, in denen es sich mit anderen Individuen seiner Gruppe geographisch von den Individuen einer zweiten Gruppe unterscheidet.“ Durch die Namen Rassenschläge, Gautypen, Familientypen usw. werden noch kleinere, nach geographischem Bezirk und Kreis der Merkmale enger umgrenzte Gruppen innerhalb einer Rasse zusammengefaßt. „Die Individualkonstitution (im engeren Sinne) umfaßt dann den Teil des Individuums, der nach Abzug seiner Art- und Rassenmerkmale übrigbleibt.“ SALLER ist sich selbst aber klar darüber, daß dieser eingeeengte Begriff der Individualkonstitution aus den oben genannten Gründen nicht lebensfähig ist. Zweifellos ist es aber zweckmäßig, diese verschiedenen Elemente der Konstitution auseinanderzuhalten, da es im Einzelfall sehr wohl möglich sein kann, eine individuelle Reaktionsweise mit den rassistischen Elementen der Person in Zusammenhang zu bringen. Dabei werden wir allerdings naive Ausdrücke wie „afrikanische Konstitution“ (NAEGELI 1927) zu vermeiden haben; es sei nur daran erinnert, welche verschiedenartigen Rassen den schwarzen Erdteil bewohnen, so etwa Semiten, Nubier, die Mischrasse der Abessinier, die eigenartigen, mongoloide Züge tragenden Buschmänner, die rein Negriden usw. Das allgemein biologisch so hoch interessante Rassenmoment kann und muß für die Konstitutionsforschung nur in strengem Anschluß an die wissenschaftliche Anthropologie fruchtbar gemacht werden.

Zusammenfassend nennen wir also Konstitution die besondere Eigenart einer Einzelperson. Neben diesem Begriff der *Individualkonstitution* benötigen wir aber auch einen Begriff, der eine Gruppe von Menschen mit relativ gleichartiger psychophysischer Gesamtverfassung bezeichnet. Dies ist der *typologische Konstitutionsbegriff*. Er dient einmal dazu, bei der Konstitutionsanalyse des Individuums eine gewisse Vorordnung zu ermöglichen, andererseits ist er unentbehrlich zur Erforschung solcher Fragen, die nur auf massenstatistischem Wege

lösbar sind, wie z. B. der Frage Körperbau — Morbidität. Für die Charakterisierung der persönlichen Eigenart sind, ebenso wie die allgemeinere konstitutions-typologische Kennzeichnung auch die Rassen-, Geschlechts- und Alterseigen-schaften unentbehrlich; sie können deshalb unmöglich aus dem Kon-stitutionsbegriff herausgelöst werden, wenn ihnen auch gegenüber der Individual-konstitution im engeren Sinne eine gewisse Selbständigkeit zukommt. Von einer Identifizierung von Rasse und Konstitution kann gar keine Rede sein, ebenso-wenig wie von „Konstitutionskrankheit“ und Allgemeinkrankheit. Es ist auch nicht möglich, die Anwendung des Konstitutionsbegriffs auf krankhafte Lebens-vorgänge zu beschränken, da die Erscheinungen der individuellen Variabilität selbstverständlich für Normales wie für Abnormes gelten und weil sich anderer-seits eine feststehende Grenze zwischen diesen beiden Bereichen gar nicht ziehen läßt. Sie läßt sich ebensowenig ziehen zwischen morphologischen und physio-logischen Merkmalen der Person; die Frage, ob bei der Konstitutionsanalyse mehr diese oder jene Seite zu bevorzugen sei, ist deshalb im Ansatz verfehlt.

Nach der Beantwortung dieser Vorfragen kommen wir nun zu der eigent-lichen Problematik des Konstitutionsbegriffs, über welche besonders lebhaftere Auseinandersetzungen stattgefunden haben, obgleich, wie wir sehen werden, auch hier Alle im Grunde dasselbe meinen und es sich tatsächlich mehr um Verschiedenheiten in der ja konventionell bestimmbareren Terminologie handelt.

e) Phänotypischer Charakter des Konstitutionsbegriffs.

Es handelt sich da hauptsächlich um die Frage, ob das Genom (die Summe der Erbanlagen) oder die Peristase (wie wir mit E. FISCHER treffend die Summe aller vom Momente der Befruchtung an einwirkenden Umweltfaktoren im weitesten Sinne nennen wollen) oder beide Kräftegruppen gemeinsam das Wesen der Konstitution bestimmen. Geht man unvoreingenommen von dem Streit der Meinungen an die Frage heran, so dürfte sich die letztgenannte Auffassung am meisten empfehlen. Die Eigenart eines Organismus, die besondere Form seiner Reizbeantwortung, auch seiner morphologischen Gestaltung, seine spezifische embryonale und postembryonale Entwicklung werden naturgemäß zunächst von dem Genom (Genotypus) bestimmt; nicht nur die Bildung eines art- und rassengemäßen Organismus, auch seine durch Stammes- und Sippenzugehörig-keit bedingten physischen und psychischen Besonderheiten sind bis zu einem kaum vorstellbaren Ausmaß erbbedingt. Ein Blick auf ein eineiiges Zwillingss-paar zeigt das zur Genüge. Die gleichen Untersuchungsobjekte demonstrieren aber aufs Deutlichste, daß neben dem Erblichen auch noch andere Kräfte am Werke gewesen sind, um das gegenwärtige Erscheinungsbild (Phänotypus) zu prägen, da die beiden Zwillingspartner neben zahlreichen Ähnlichkeiten auch eine ganze Reihe von Unähnlichkeiten auf körperlichem wie seelischem Gebiet aufweisen. Diese zweite Kräftegruppe entspricht der Peristase. Sei es nun, daß sie in grob mechanischer Weise die Entwicklung des einen Paarlings beein-trächtigt hat, sei es, daß sie in einer für uns nicht analysierbaren Weise die feineren und feinsten ontogenetischen und auch nachgeburtlichen Entwicklungs-, Reifungs- und sonstigen Lebensvorgänge beeinflußt und so dazu führt, daß sich der gleiche Genbestand beider Partner nicht bei beiden in gleicher Weise phänotypisch manifestieren konnte. Bekanntlich sind all diese Fragen in den letzten Jahren Gegenstand eifriger Forschung gewesen und wiederholt in größeren Darstellungen zusammenfassend geschildert worden, auf die hier verwiesen werden muß. Bezüglich der Zwillingsbiologie nenne ich besonders die Referate v. VERSCHUERS (1930) und BRANDERS (1937); die „allgemeinen Erscheinungen der Genmanifestierung“ fanden ihre neueste Darstellung in JUSTS Handbuch

der Erbbiologie 1940 durch den Forscher, der dies Gebiet wohl am meisten gefördert hat, N. W. TIMOFÉEFF-RESSOVSKY. Jene gewissermaßen naive, nicht durch die Kenntnis von Definitionen „mit vielen Wenn und Aber“ (v. PFAUNDLER) entstellte Konstitutionsauffassung, die Genom und Peristase als Konstitutionsbildner anerkennt, hat schon vor Jahrzehnten in bedeutenden Ärzten Gestalt gewonnen. So ist für C. A. WUNDERLICH (1852) „die Körperkonstitution der Inbegriff der gesamten Organisationsverhältnisse. Sie ist das Resultat der leiblichen Geschichte des Individuums von seiner Entstehung an. Daher können auf ihre Eigentümlichkeit die verschiedensten Verhältnisse und Teile von Einfluß sein: Angeborene, durch Gewohnheit erworbene oder durch Krankheit hervorgerufene Besonderheiten, Blutbeschaffenheit wie Festteile, Ernährung wie Nervenfunktion, äußere Einwirkungen wie innere Anlagen.“

Es ist wohl als Reaktion auf jene eingangs kurz erwähnte bakteriologische Ära am Ende des 19. Jahrhunderts zu betrachten, daß die wiederaufblühende Konstitutionslehre gegenüber der Übertonung der exogenen Krankheitsursachen in durchaus berechtigter Weise die Erblichkeit in den Vordergrund rückte, aber, wie so oft in der Geschichte der Medizin, nun ihrerseits ins andere Extrem fiel und der Peristase jede Bedeutung für die Konstitutionsgestaltung absprach. So kam es zu jener immer wieder zitierten, viel umstrittenen Konstitutionsdefinition des Anatomen TANDLER (1913):

Die Konstitution umfaßt für ihn die im Momente der Befruchtung bestimmten individuellen Eigenschaften des Somas. „Die Konstitution in diesem Sinne verstanden ist deshalb eine am Individuum selbst unabänderliche und direkten, auf das Soma desselben einwirkenden Reizen nicht mehr zugänglich, sie ist das somatische Fatum des Individuums.“

„Was an einem Individuum durch Milieueinflüsse geändert werden kann, ist niemals seine Konstitution, sondern seine Kondition“, wie TANDLER die Summe der peristatischen Modifikationen nennt. Auch TANDLER hat wie die meisten Schöpfer von Konstitutionsdefinitionen seinen Vorläufer, nämlich den Pathologen PH. K. HARTMANN, der 1823 lehrte, „daß das Maß der Lebenskraft, die jeder Organismus mitbekommt, mit der Zeugung entschieden ist und während der ganzen Dauer des Lebens erhalten bleibt“ (nach DIEPGEN). Diese TANDLERsche Identifizierung von Konstitution und Genotyp hat bis in die neueste Zeit ihre Anhänger gefunden wie J. BAUER, F. v. MÜLLER, C. OEHME, C. HART, E. KRETSCHMER, K. HANSEN (1935) u. a.. JUL. BAUER, der den TANDLERSchen Standpunkt besonders eifrig vertreten hat, dürfte sich jedoch im Irrtum befinden, wenn er 1929 meint, „mit Genugtuung feststellen“ zu können, „daß der von uns gebrauchte Konstitutionsbegriff im Sinne des Genotypus sich als der weitaus zweckmäßigere und brauchbarere erwiesen hat und heute von der Mehrzahl der Autoren . . . angewendet wird“. Die Dinge liegen gerade umgekehrt. Die meisten Forscher haben sich jenen oben zitierten Standpunkt WUNDERLICHs zu eigen gemacht, der Erbliches und Peristatisches in der Konstitution verkörpert sieht, ich nenne u. a. K. H. BAUER, v. BERGMANN 1926, BORCHARDT, BRÜGSCH, CURTIUS und KORKHAUS, v. EICKSTEDT, GIGON, HIS, HUECK, JAENSCH, JUST, KRAUS, KREHL, KRONFELD, KÜHN, LUBARSCH, MARCHAND, v. PFAUNDLER, ROESSELE, v. ROHDEN, RUBNER, SIEBECK, SIEMENS, SZABÓ, v. VERSCHUER.

Bemerkenswert ist nach v. PFAUNDLER, daß verschiedene Autoren den genotypischen Konstitutionsbegriff später wieder verlassen haben (TOENIESEN, HOFFMANN, KAHN); hier wären auch YLPPÖ und seine Schule zu nennen (vgl. BRANDER 1938, S. 51). Auch E. KRETSCHMER, der 1922 unter Konstitution alle Eigenschaften eines Individuums verstand, die „genotypisch verankert sind“, 1936 diejenigen, „die ihren Schwerpunkt in der Anlage haben, die im Kern erbmäßig bedingt sind“ betont in der gleichen Abhandlung, daß man „praktisch“ den Konstitutionsbegriff „nicht im Sinne einer rein genotypischen Bedingtheit,

die es nicht gibt, aber auch nicht unter wahlloser Einbeziehung jedes beliebigen Zufallserwerbs von außen“ zu bestimmen habe. So könne man „einen reinen Milieuerwerb, wie etwa einen amputierten Arm, nicht in den Begriff der Konstitution aufnehmen“. Hierzu ist zu bemerken, daß eine Armamputation durchaus in der Lage ist, die Konstitution eines Menschen grundlegend abzuändern, z. B. infolge unerträglicher, zum Morphinismus führender Neurinomschmerzen. Die Konstitutionsumwandlung infolge Beinamputation (Fettsucht, relative Herzinsuffizienz usw.) ist jedem Internisten und auch den Betroffenen selbst eine bekannte Erscheinung. Auf diese Fragen komme ich nochmals kurz zurück (S. 34f.).

M. v. PFAUNDLER hat klar auseinandergesetzt, daß, im Gegensatz zur TANDLER-BAUERSchen These, die Merkmale des Individuums „im Momente der Befruchtung“ niemals festgelegt sind. Der Genotypus sei nicht Träger von Qualitäten des Organismus, sondern er bedeute nur eine Summe von Entwicklungs- und Reaktionsmöglichkeiten, einen gewissen, übrigens noch abänderlichen Rahmen für die Körperverfassung. „Körperliche Eigenschaften ergeben sich erst durch die Ausgestaltung, die die Erbmasse in der Umwelt und durch sie erfährt, so wie eine Münze erst durch die Prägung aus einem Metallstück zu dem wird, was sie uns bedeutet.“ Wir sehen hier in etwas anderer Fassung genau die gleichen Feststellungen, die den Inhalt jener oben erwähnten Konstitutionsdefinition des Genetikers A. KÜHN ausmachen (S. 7) und dürfen uns ohne Zögern der Anschauung je eines führenden Klinikers bzw. Biologen anschließen.

Welche Unklarheiten hier herrschen, zeigt die Bemerkung HANSES, der Begriff Konstitution decke sich „weitgehend mit dem Erbgepräge oder Genotypus“. Wenige Zeilen später heißt es dagegen bei dem gleichen Autor: „Im Gegensatz zum Erbgepräge ist die Konstitution wandelbar.“

Die praktische Verwendung des Konstitutionsbegriffs lehrt überdies immer wieder, daß die — wie gesagt heute ziemlich vereinzelt — Vertreter einer genotypischen Konstitutionsdefinition um die Anerkennung des peristatischen Moments nicht herumkommen. Wenn sich z. B. nach J. BAUER (1921) die individuelle „Körperverfassung“ zusammensetzt „aus den durch das Keimplasma übertragenen . . . Eigenschaften“ und aus „den mannigfachen intra- und extrauterinen Akquisitionen, Beeinflussungen und Anpassungen des Organismus“ so wird ohne weiteres deutlich, daß er genau dasselbe meint wie die Mehrzahl aller anderen Konstitutionsforscher, nur mit dem Unterschied, daß er das, was jene Konstitution nennen, als Körperverfassung bezeichnet, die sich auch bei ihm aus genotypisch und peristatisch bedingten Elementen zusammensetzt. Zahllose Debatten gehen somit gar nicht um begriffliche sondern um rein terminologische Fragen, wie HAMMAR schon 1916 sehr richtig betont hat. Es besteht aber kein Anlaß, das Wort Konstitution im Sinne der phänotypischen Gesamtverfassung aufzugeben, da es seit Jahrzehnten in diesem Sinne eingebürgert ist und sich als zweckmäßig erwiesen hat. Wenn wir die praktisch gar nicht durchzuführende Annahme machten, daß die individuelle Besonderheit eines Organismus allein durch seinen Erbanlagenbestand bestimmt werde, so wäre das Wort Konstitution überflüssig und wir könnten uns auf das Wort Genotypus beschränken. Auch andere Vertreter des genotypischen Konstitutionsbegriffes erweisen sich als inkonsequent. So K. HANSEN, wenn er im gleichen Aufsatz Konstitution mit Genotyp identisch setzt und später davon spricht, daß gewisse Allergien erst infolge alimentärer Sensibilisierung ihre „Konstitutionierung“ erfahren. Auch J. BAUERS Ausführungen über die „neuropathische Konstitutionsanomalie“ zeigen die inneren Widersprüche eines rein genotypischen Konstitutionsbegriffs. Die die Neuropathie charakterisierende generelle „reizbare

Schwäche“ des Nervensystems soll nach BAUER „nicht immer als Ausdruck einer Konstitutionsanomalie anzusehen“ sein, „sondern nicht selten durch konditionelle Momente erworben werden“ können, was zu einer „nicht konstitutionellen Neuropathie“ führe. Diese schwierig verklausulierten Definitionen werden überflüssig, wenn man das, was BAUER meint und was auch der allgemeinen klinischen Erfahrung entspricht, in die folgende einfache Aussage kleidet: Die Erregbarkeit des Nervensystems ist teils abhängig von der erblich bedingten Reaktionsnorm, teils von peristatischen Einwirkungen verschiedenster Art. Menschen, die eine überdurchschnittliche Erregbarkeit des Nervensystems zeigen, nennen wir neuropathisch oder Träger einer „neuropathischen Konstitution“ (vgl. dazu auch S. 279). Die ununterbrochene Umgestaltung des Organismus durch physiologische und pathologische Einwirkungen, die zwar zweifelhaft meist, aber nicht ausnahmslos — etwa bei schweren mechanischen, thermischen oder aktinischen Traumen, einer Milzbrandinfektion usw. — nach der erblich vorgezeichneten Reaktionsnorm verläuft und für alle weiteren Lebensäußerungen von einem gewissen Einfluß ist, führt uns also zwangsläufig zu einem Konstitutionsbegriff, der sich „durchaus an den Phänotypus“ anknüpft (M. v. PFAUNDLER).

Es ist demnach verständlich, wenn manche Autoren Phänotyp, d. h. aktuelles psychophysisches Erscheinungsbild und Konstitution als identisch erklärt haben (K. H. BAUER, A. KÜHN, SALLER, BORCHARDT, v. EICKSTEDT, JOHANNSEN, GARROD). Auch die oben gegebene Konstitutionsdefinition WUNDERLICHES gehört wohl hierher (S. 13). Es ist nicht ganz leicht, in dieser Frage eine Entscheidung zu treffen. Mit allgemeinen Redewendungen vom praktisch-ärztlichen Charakter des Konstitutionsbegriffs kommt man nicht weiter. Immerhin wird man doch zweckmäßig, wenn auch nicht unbedingt notwendig, von der Pathologie ausgehen müssen um eine Grundlage zu finden. Es ist wohl kaum ein Zufall, daß sich unter den eben genannten Autoren vier Nichtpathologen befinden, nämlich zwei Experimentalgenetiker und zwei Anthropologen, d. h. Forscher, die nicht täglich die ätiologische Problematik erleben, die ja, wie wir sahen, der Ausgangspunkt der Konstitutionsforschung gewesen ist. Ich möchte glauben, daß die Identifikation von Phänotyp und Konstitution trotzdem nicht falsch ist, nur muß ihre Anwendung beschränkt bleiben auf den Bereich des Normalen, in dem, wie oben gezeigt wurde, das Konstitutionsprinzip ja ebenso gültig ist wie im Bereich des Krankhaften. Hier ist aber, wie schon wiederholt betont wurde, ein Wertgesichtspunkt unentbehrlich. Mir scheint, daß ROESSLE (1934) am klarsten ausgedrückt hat, wie wir in diesem Punkte zu einer befriedigenden Begriffsklärung kommen. Eine Eigenschaft besitzt, wie er ausführt, nur dann konstitutionellen Charakter, wenn sie „den Organismus in seiner Reaktivität“ beeinflusst. Ein amputiertes Fingerglied beeinflusst die Konstitution nicht, auch eine Hasenscharte ist — trotz ihres oft erblichen Charakters — nur insoweit als konstitutionell zu bezeichnen, als sie „einen Einfluß auf den Organismus hat“. Nach erfolgreicher, die normale Funktion voll wiederherstellender Operation würde sie, vorausgesetzt, daß sie keine psychische Alteration ihres Trägers bedingt, ihren konstitutionellen Charakter verlieren können, wenn sie einen solchen vorher gehabt hat. „Mithin ist auch nicht jede Mißbildung, bloß weil sie angeboren ist, konstitutionell, sondern nur, wenn sie im pathologischen Sinn dynamisch ist“ (R. ROESSLE 1934). Aus diesen Überlegungen ergibt sich demnach: „Nicht die genetische Seite einer Eigenschaft, sondern ihre Beziehung zum Organismus entscheidet über ihren konstitutionellen Charakter“ (ROESSLE).

Verwandte Gedankengänge haben auch SZABÓ bei der Aufstellung seines Konstitutionsbegriffs geleitet (1937). Er will nur diejenigen Gene, „die an dem Individuum tatsächlich eine sichtbare Gestaltung erfahren“ und nur diejenigen peristatisch bedingten Merkmale, „die tatsächlich zu Eigenschaften

des Individuums geworden sind“, als konstitutionell bedeutungsvoll anerkennen. „Konstitution bezeichnet also einen komplexen Begriff, der aus einem Teil des Genotypus und aus einem Teil des Paratypus (= Peristase, Ref.) zusammengesetzt ist“. Demgegenüber sind nach SZABÓ diejenigen Gene, die „latent geblieben sind, sei es als einzelrezessive oder als hypostatische Gene, oder weil der Zeitpunkt ihrer äußerlichen Gestaltung noch nicht gekommen ist“, von der Konstitution des betreffenden Individuums auszuschließen. Diese Definition ist aus den verschiedensten Gründen nicht haltbar. So weisen SCHUBERT und PICKHAN im Anschluß an TIMOFÉEFF-RESSOVSKY darauf hin, daß „rezessive Mutationen, die sich erscheinungsbildlich nicht äußern können, auch in heterozygotem Zustande einen Einfluß auf die Vitalität im Sinne einer Herabsetzung ausüben können“. MOHR teilt eine von MULLER stammende Einteilung der Mutationen mit, aus der hervorgeht, daß kontinuierliche Übergänge bestehen zwischen solchen Mutationen, die somatisch nicht erkennbare, nur physiologisch wirksame Veränderungen hervorrufen (z. B. Modifikationsfaktoren), und solchen, die auffällige, konstante Merkmale bedingen und deshalb das Instrumentarium der klassischen Kreuzungsanalyse darstellen. Es ist demnach klar, daß die von SZABÓ angenommene Einteilung der Gene in „latente“ konstitutionell indifferente und manifeste „konstitutionell wirksame“ hinfällig wird, ganz abgesehen davon, daß die komplizierte SZABÓsche Formulierung praktisch kaum anwendbar sein dürfte.

Bezüglich der oben erwähnten Anschauung ROESSLES wird man sich klar sein müssen, daß eine derartige Abgrenzung indifferent-phänotypischer und dispositionell bedeutungsvoller, konstitutioneller Eigenschaften nicht immer leicht ist und von dem Stande unserer Kenntnisse abhängt, vor allem in bezug auf die noch so weitgehend unerforschten Korrelationen innerhalb des Organismus. Die Wertbeurteilung ist hier häufig eine mißliche Angelegenheit; so macht ASKANAZY darauf aufmerksam, daß gerade junge Menschen mit „kräftiger Konstitution“ der Grippe von 1918 vorzugsweise zum Opfer fielen.

f) Bedeutet Konstitution einen Dauerzustand?

Viele Konstitutionsdefinitionen legen besonderes Gewicht auf die Feststellung, daß es sich um einen *Dauerzustand* handle. Als erster hat sich wohl J. HENLE (1846) in diesem Sinne geäußert, wenn er die Konstitution als „eine besondere Art der Anlage“ bezeichnet, „welche jedenfalls dauernd und meist angeboren ist“. Von neueren Autoren nenne ich LENZ (1934): „Die Verfassung des Organismus, soweit sie dauernd ist und nicht oder nur schwer geändert werden kann“, ferner E. FISCHER (1930): „Das mindestens auf lange Dauer Gleichbleibende der Reaktionsart und sie bedingender Zustände eines Menschen“ nenne man Konstitution. Auch für v. VERSCHUER ist Konstitution „die relativ konstante Verfassung des Körpers hinsichtlich seiner Widerstandskraft“. Ähnlich hatte sich auch A. GIGON geäußert (1923). Begegnen wir bereits in diesen Fassungen einer Relativierung, so spricht SIEBECK (1936) ausdrücklich von der „relativ dauernden, wenngleich schwankenden und wechselnden . . . Eigentümlichkeit einer Person“. Es dürfte einleuchten, daß wir ein Kriterium, das mit derartigen Vorbehalten behaftet ist, nicht als integrierenden Bestandteil, geschweige denn im Sinne von HENLE und LENZ gar als eigentliches Wesensmerkmal des Konstitutionsbegriffs bezeichnen können. Tatsächlich ist ja die individuelle Verfassung eines Lebewesens vom Augenblick der Befruchtung an unzähligen Abänderungen unterworfen, die teils genotypisch vorgezeichnet (Alterskonstitutionen), teils vorwiegend peristatisch bedingt sind. Dem hatte schon der hervorragende Leipziger Kliniker E. WAGNER in seiner an Beobachtungen und

Gedanken reichen Arbeit über „die Krankheitsanlage“ Rechnung getragen, wenn er schrieb: „Die Veränderung der Körperkonstitution im Laufe des Lebens spielt beim Menschen wie beim Tier eine ebenso große Rolle als die Vererbung“ (1888). Daher muß das konstitutionelle Verhalten des Organismus „als eine ständig anders zu wertende variable und komplexe Größe gelten“ (C. HART 1922). Es soll nicht geleugnet werden, daß gewisse Merkmale des Organismus, wie z. B. Blutgruppe, Blutfaktor, Papillarlinien während des ganzen Lebens unverändert bleiben — aber gerade diese Dinge sind konstitutionell, d. h. in bezug auf die individuelle Reaktivität von ganz untergeordneter Bedeutung, insbesondere zeigen sie keinerlei gesicherte Wechselbeziehungen zur Morbidität (vgl. S. 91, 288, 291). Dies hat BURKHARDT auch für den anthropologisch so wichtigen Längen-Breiten-Index des Kopfes festgestellt. So haben sich mit Recht verschiedene Autoren dagegen ausgesprochen, das Merkmal absoluter oder relativer Konstanz in die Konstitutionsdefinition einzubeziehen. M. v. PFAUNDLER schreibt 1931: „Ob solche Konzession an bestehende Sprachgebräuche oder richtiger an geläufige Denkfehler zweckmäßig ist, möchte ich bezweifeln. Wer wollte die verlangte Mindestdauer einer Konstitutionsänderung nach Tagen, Wochen usw. abgrenzen und begründen, an die Reversibilität quantitative Maßstäbe anlegen, ohne sich in Willkür und Inkonsequenzen zu verstricken?“ Auch ASKANAZY, RICH. KOCH, TENDELOO (1919) u. a. haben auf den ständigen Wechsel in der Konstitution eines Organismus hingewiesen, dieser Autor betont, daß „rasch sich einstellende und sogar rasch vorübergehende Einwirkungen die Konstitution mehr oder weniger eingreifend ändern“ können. ROESSLE (1921) nennt Konstitution ausdrücklich „die jeweilige . . . Verfassung des Körpers“, ebenso TENDELOO „die Konstellation sämtlicher Eigenschaften des Ganzen in dem Augenblick, in dem wir es betrachten“. Zur Illustration der weitgehenden Modifikabilität der Konstitution mögen auch die späteren Ausführungen (und Abbildungen) über die Bedeutung der Umwelt für die Konstitutionsgestaltung dienen.

g) Die Bedeutung des Ganzen und seiner Teile für den Konstitutionsbegriff.

Wir kommen damit zu der oben schon gelegentlich kurz erwähnten Frage nach dem *Verhältnis des Ganzen und seiner Teile zum Konstitutionsbegriff*. TENDELOO nennt in seiner allgemeinen Pathologie „konstitutionell jede Eigenschaft, die dem Ganzen zukommt“. Andere Forscher haben sich ähnlich ausgedrückt, z. B. BOGOMOLEZ sowie SALTYKOW: „Der Organismus besitzt nur eine Gesamtkonstitution“ (1929). HART hielt es für möglich, daß allen Zellen eines Organismus eine individuell variable „Lebensenergie“ innewohnt, was etwa aus der Tatsache familiärer Lang- und Kurzlebigkeit zu entnehmen sei. Hier wäre auch daran zu erinnern, daß sämtliche Zellen des Metazoenorganismus den gleichen Genbestand in sich tragen, eine Tatsache, die angesichts der außerordentlichen morpho-physiologischen Differenziertheit der verschiedenen Gewebe leicht übersehen wird. MORAWITZ wird auf Grund „künstlerisch“-ärztlicher Intuition „am Krankenbett immer wieder zur Annahme generalisierter konstitutioneller Eigentümlichkeiten“ gedrängt und erinnert an die auf diesem Boden erwachsenen genialen Konzeptionen der Wiener und Pariser Klinik. Vorwegnehmend sei vermerkt, daß ein Hauptergebnis dieser klinischen Forschungen, der Begriff des Arthritismus, durch neueste korrelations-statistische Auswertung unserer planmäßigen Reihenuntersuchungen auch seine exakte Bestätigung gefunden hat (CATSCH 1941, vgl. S. 247). Für MORAWITZ ist es „sicher . . ., daß es Variationen gibt, die nicht auf ein Organ beschränkt zu sein brauchen, sondern viele Systeme, vielleicht den ganzen Menschen betreffen und unter Umständen Krankheitsbereitschaften darstellen“; sie erscheinen HIS

so wichtig, daß er sie, allerdings mit der vorerst gebotenen Zurückhaltung, in seine Konstitutionsdefinition aufnimmt (1925): „Die Summe der Lebenseigenschaften sowohl der einzelnen Organe (Partial- oder Organkonstitution) als auch vielleicht gemeinsamer Eigenschaften aller Bestandteile eines Individuums“. Für BRUGSCH ist Konstitution „die in psychophysiologischer Beziehung zur Einheit geschlossene Ganzheit eines bestimmten vitalen Systems...“

Man könnte vermuten, daß eine derartige Betonung des Ganzheitscharakters der Konstitution mit der Tatsache in Widerspruch steht, daß jeder Mensch ein außerordentlich starkes Erbgemisch darstellt, was naturgemäß besonders bei Rassenkreuzungen zum Ausdruck kommen müßte. Für mechanistisch-atomistisch eingestellte Forscher wie etwa O. NÄGELI (1927) stellen derartige Bastarde „ein großes körperliches und geistiges Mosaik“ dar. Demgegenüber verweist der Anthropologe E. v. EICKSTEDT gerade auch bei Bastardierungen auf die Wirkung der biologischen Ganzheitsgesetze, die seiner Ansicht nach in hormonalen Proportionsfaktoren und Harmonisationen bestehen und als übergeordnete erbbedingte Kräfte die Ausbildung eines geregelten Gesamtorganismus leiten sollen. „Auch Bastardierung sprengt keineswegs die Persönlichkeit und Individualität auf, wie fern sich immer die Rassen stehen mögen“ (v. EICKSTEDT). Ebenso stellt RODENWALDT auf Grund seiner Mestizenstudien fest, „daß auch bei Rassenkreuzungen die Speziesharmonie unerschüttert bleibt . . ., daß eine tiefere Erschütterung der Konstitution durch Bastardierung beim Menschen nicht stattfindet.“ Was hier für die Großbastardierung Rassenfremder gesagt wurde, gilt auch für die alltägliche Kleinbastardierung, die bei jeder Zeugung zustande kommt und demnach für die Konstitutionsanalyse von erheblicher Bedeutung ist. K. SALLER hat das sehr klar zum Ausdruck gebracht. Wie er ausführt, stellen die Wachstumskorrelationen der Organe, ferner Art, Verlauf und Tempo der Entwicklung die wesentlichen, erbbedingten „inneren Bedingungen“ der Ontogenese dar. „Durch diese inneren Faktoren und ihre unlösbaren Zusammenhänge wird das menschliche Individuum und mit ihm die Konstitution zu einer Einheit, wenn auch die erblichen Grundlagen der Konstitution uneinheitlich und in ihrem Erbgang zunächst vielfach voneinander unabhängig erscheinen.“ Hatte die oben erwähnte Vermutung HARTS einen etwas bedenklich vitalistischen Anstrich, so kennt die experimentelle Genetik doch Tatsachen, die in gleiche Richtung weisen. Es handelt sich um die von STUBBE zusammenfassend geschilderten „vitalitätsvermindernden Mutationen“ von Tieren und Pflanzen, die sehr häufig auch eine allgemeine „Konstitutionschwäche“ bedingen. So gelang es A. KÜHN und seinen Mitarbeitern u. a. eine schwarzschuppige Mutation der Mehlmotte *Epehestia Kühniella* zu züchten, die eine gegenüber den Normaltieren um 20% verminderte Lebensfähigkeit zeigte (KÜHN 1935, S. 56f., daselbst weitere Beispiele sowie weiter unten S. 32). Sehr interessant im Hinblick auf erbbedingte, allgemeine Konstitutionsanomalien ist weiterhin die Tatsache, „daß die Vitalität einer bestimmten Genmutation durch eine andere bedeutend beeinflußt werden kann“ (STUBBE). Ganz analoge experimentelle Befunde an Säugetieren teilt W. F. REINIG mit (1937), und zwar Giftigkeit sonst harmloser Pflanzen bzw. Schädigung durch Sonnenbestrahlung sowie auch Fälle „allgemeiner Entwicklungshemmung“ bei albinotischen Tieren. Bekanntlich ist auch der Albinismus des Menschen mit einer allgemeinen Konstitutionsschwäche verknüpft. Auf diese Fragen soll später noch genauer eingegangen werden.

Wir dürfen demnach nicht allein auf Grund der vorerwähnten klinischen Eindrücke, sondern auch an Hand anthropologischer und experimentell-biologischer Tatsachen feststellen, daß, entsprechend den alten, in ihrer Form allerdings nicht haltbaren Vorstellungen, Eigenschaften des Gesamtorganismus, die

allen seinen Zellen gemeinsam sind, sehr wohl der Konstitution eines Lebewesens ihren Stempel aufdrücken können. Nun wurde aber andererseits festgestellt, „daß die Konstitution nicht bloß eine allgemeine, dem ganzen Körper zukommende Eigenschaft ist, sondern, daß jedes Organ seine besondere Verfassung hat. So wird es begreiflich, daß die Konstitutionskraft des Gesamtorganismus aus der variablen Verfassung der Einzelorgane sich zusammensetzt und demnach selbst eine variable Größe darstellt“ (MARTIUS 1914). Diese Tatsache des Zusammengesetztseins (constituere) aus Einzelelementen („*Partialkonstitutionen*“) ist eine bis in die antike Humoralpathologie zurückreichende Wesenserkenntnis der Konstitution. Zur Erfassung der Gesamtkonstitution eines Organismus, „des Systems höchster Ordnung . . . gehört die der einzelnen Teilsysteme“ (W. HUECK 1922), ein solches Teilsystem stelle z. B. das der sog. Stützsubstanzen dar. Man kann den Begriff der Partialkonstitution mit SALLER auch in Beziehung setzen zur systematischen Gruppenzugehörigkeit des betreffenden Lebewesens und als Artkonstitution den bei allen Einzelindividuen einer Art gleichen Zentralteil der Gesamtkonstitution bezeichnen, an den sich die übrigen „*Partialkonstitutionen*“ angliedern (vgl. hierzu auch S. 11).

Aber bei aller methodisch notwendigen analytischen Zergliederung der Konstitution nach anthropologischen, anatomischen, physiologischen und psychologischen Gesichtspunkten wird man sich stets darüber klar bleiben müssen, daß es sich um eine dem wirklichen Leben in seiner organismischen Einheit wesensfremde Abstraktion handelt, und zwar hauptsächlich deshalb, weil außer der Eigenartigkeit jedes Gewebes und Organs „auch der gegenseitige Konnex der Gewebe und Organe, ihre wechselseitige Koordination und Regulation in der individuellen Konstitution begründet liegt“ (JUL. BAUER 1921). Auch der Tierzüchter C. KRONACHER nennt unter den wichtigsten Fragen der Konstitutionsforschung die folgenden:

„Wie ist der individuelle Körper in seinen einzelnen Teilen beschaffen, wie sind diese Teile funktionell voneinander abhängig, und wie kommt diese Abhängigkeit zustande, wie ordnet sich das einzelne zum Ganzen?“

Es ist deshalb verständlich, wenn H. GÜNTHER die folgende, allerdings etwas farblose und abstrakte Konstitutionsdefinition gewählt hat: „Konstitution ist die Ordnung der den lebenden Organismus darstellenden und bestimmenden Summe der inneren Faktoren.“ In diesem Satz kommt zum Ausdruck, daß Konstitution mehr bedeutet als die Summe der „*Partialkonstitutionen*“, daß vielmehr gerade die Art des Verknüpftseins der morphologischen und funktionellen Einzelelemente, die Besonderheiten im Ablauf funktioneller Wechselbeziehungen — etwa des Blutdrüsensystems auf der einen, des Habitus bzw. des Zentralnervensystems auf der anderen Seite — das Wesen der Konstitution ausmachen, wie u. a. GROTE schon 1921 betont hat. Das ganzheitliche Moment will auch W. JAENSCH zum Ausdruck bringen, wenn er die Konstitution als „*Struktursystem*“ bezeichnet (1938). Ferner ist besonders TENDELOOS oben zitierte Konstitutionsdefinition, als einer bestimmten „*Konstellation*“ der Einzelelemente, geeignet zu zeigen, was hier gemeint ist: Weniger wichtig als die „*besondere Verfassung*“ jedes einzelnen Organs (MARTIUS) ist eben jene innere, für das Einzelindividuum charakteristische Art der wechselseitigen Beziehungen.

Der Begriff Partialkonstitution widerspricht dem Wesen dessen, was wir unter Konstitution verstehen. Wenn eine gestalthafte Verflechtung zu einheitlichem Form- und Funktionszusammenhang des Organismus und die besondere Art seines Zusammengesetztseins (constituere) das Wesen seiner konstitutionellen Eigenart ausmacht, so ist es offenbar widersinnig, dieses unteilbar Ganze atomistisch in diskrete Teile, die sog. „*Partialkonstitutionen*“ zu zerlegen,

deren Summe „die Konstitutionskraft“ des Gesamtorganismus ergeben soll. Der Begriff der Partialkonstitutionen erscheint deshalb recht unzweckmäßig und ist zu ersetzen durch einen anderen, z. B. den der Bestandteile, Elemente bzw. Einzeleigenschaften der Konstitution oder etwas Ähnliches. Daß man bei der Konstitutionsanalyse nur mit derartigen Elementen, z. B. dem Habitus, dem vegetativen Nervensystem, einer spezifischen erblichen Infektionsresistenz arbeiten kann, ist klar. Man wird aber dabei stets auf die korrelative Beziehung zu anderen Elementen stoßen und eine isolierende, monosymptomatische Konstitutionsbetrachtung zu vermeiden haben, wenn man den tatsächlichen Verhältnissen einigermaßen gerecht werden will. Auf die Bedeutung einer derart ganzheitlichen und die Fehlerquellen einer monosymptomatischen Erbpathologie habe ich nach gleichsinnigen Mahnungen von ROESSLE und KEHRER seit Jahren wiederholt hingewiesen und neuerdings scheinen diese Bemühungen ein Echo gefunden zu haben, wie etwa aus der wertvollen Darstellung der körperlichen Mißbildungen durch H. ECKHARDT in GÜTTs Handbuch der Erbkrankheiten hervorgeht (1940).

h) Zusammenfassung.

Auf Grund der vorstehenden Feststellungen sind wir nun in der Lage, den *Konstitutionsbegriff zu umreißen*, wie er sich nach sorgfältiger Analyse seiner geschichtlichen Entwicklung und seiner entscheidenden Wesenszüge darstellt.

Unsere Voruntersuchung hatte ergeben, daß Konstitution die persönliche, einmalige Besonderheit oder auch kurz die psychophysische Individualität oder Eigenart eines Menschen bedeutet (Individualkonstitution) und, daß die gruppenmäßige Zusammenfassung ähnlich konstituierter Menschen (zu Konstitutionstypen) nur einen Notbehelf, eine Fiktion darstellt, notwendig einmal, um eine Vorordnung der Einzelindividuen zu treffen, des weiteren um Fragen zu lösen, die nur massenstatistisch angegangen werden können. Das letzte Ziel der Konstitutionsforschung ist und bleibt aber zweifellos stets die Individualbeurteilung, und zwar gesunder wie kranker Menschen. Weiter hatte sich ergeben, daß Rassen-, Geschlechts- und Altersmerkmale aus der Konstitution nicht herausgelöst werden können, ohne die Ganzheit und Unteilbarkeit des Organismus zu zerstören.

Damit ergab sich eine der oben eingehend erörterten Hauptfragen um den Konstitutionsbegriff. Es hatte sich gezeigt, daß die Tatsache der Ganzheit, der unlösbaren Verknüpfung aller morphologischen und funktionellen Elemente des Organismus sowie deren regulatorische Steuerung gerade auch für die Individualität von großer Wichtigkeit sind und daß deshalb zahlreiche Forscher den Ganzheitscharakter als bedeutungsvollste Wesenseigenschaft der Konstitution bezeichnet haben; weiterhin, daß experimentell-genetische wie auch klinische Tatsachen dieser Auffassung eine starke Stütze geben. Erweist sich auch die Zerlegung der Konstitutionseinheit des Organismus in „Partialkonstitutionen“ — besser Elemente, Bestandteile — als notwendiges Prinzip der analytischen Methode, so muß man sich doch des fiktiven Charakters eines derartigen Vorgehens stets bewußt bleiben, um nicht in eine mechanistische Atomisierung der Lebensvorgänge zurückzufallen.

Schon aus dieser ganzheitlichen Auffassung der Konstitution, die nur als der — sich stets wandelnde — Aktualzustand des Organismus erfaßt werden kann, ergibt sich eindeutig, daß für uns wie die Mehrzahl der Autoren Konstitution Ererbtes und Peristatisches in sich schließt, d. h. also nur phänotypisch verstanden werden kann. Eine völlige Identifizierung von Konstitution und gegenwärtigem Erscheinungsbild ist aber — wenn überhaupt — nur für den Normbereich durchführbar, während konstitutionspathologisch nur solche

phänotypischen Eigenschaften von Bedeutung sind, die für den Organismus in seiner Reaktivität Bedeutung besitzen (R. ROESSLE 1934).

Zusammenfassend möge noch einmal folgende Begriffsbestimmung gegeben werden: Unter Konstitution (genauer Individualkonstitution) eines Lebewesens verstehen wir seine persönliche Besonderheit in Bau und Funktion, die normale und krankhafte, sowie auch Rassen-, Alters- und Geschlechtseigenschaften umfaßt. Die Konstitution kann nicht mit dem Genom identifiziert werden, da sie durchaus wandelbar und deshalb auch nur für den Zeitpunkt der Untersuchung bestimmbar ist. Trotz dieses umfassenden Charakters ist aber Konstitution nicht identisch mit Phänotyp, da nur diejenigen Eigenschaften konstitutionsbestimmend sind, die die Reaktivität beeinflussen, insbesondere dann, wenn sie mit dem Gesamtorganismus in Beziehung stehen.

i) Abgrenzung der Konstitutionslehre von Anthropologie und Vererbungsforschung.

Schon oben war wiederholt die Rede von *Aufgaben und Umgrenzung der Konstitutionsforschung*. Hierzu sei abschließend noch folgendes bemerkt: Konstitutionslehre deckt sich nicht mit *Anthropologie* — der „Wissenschaft von den Verschiedenheiten des gesunden Menschen“ (v. EICKSTEDT) — wenn auch mancherlei Überschneidungen gegeben sind. Wir nannten schon die konstitutionspathologische Bedeutungslosigkeit mehrerer Merkmale, die wichtigste Kennzeichen der Rassendiagnostik sind (S. 17). Wenn aber andererseits J. BAUER (1929) den Standpunkt vertritt, die Konstitutionsforschung könne auf die nur anthropologisch interessierende Kollektivmaßlehre verzichten, so können wir ihm nicht beipflichten. Die deskriptive Habitusdiagnostik bedarf wegen ihres subjektiven Charakters der Ergänzung durch die Anthropometrie. Die so gewonnenen Befunde müssen dann summierend-statistisch bearbeitet werden, um zu konstitutionellen Gesetzmäßigkeiten, z. B. in der Frage Habitus und Morbidität oder Habitus und Blutgruppen, vorzudringen.

Über die Beziehungen von *Konstitutions- und Vererbungsforschung* sind, entsprechend den oben wiedergegebenen Anschauungen über den Konstitutionsbegriff, die Ansichten geteilt. Für manche, heute allerdings vereinzelt Autoren sind beide Disziplinen identisch: „Konstitutionspathologie ist angewandte Genetik oder die klinische Betrachtungsweise der Genetik“ (J. BAUER 1932). Ebenso W. ENKE (1940): Die „Konstitutionsbiologie“ habe „die Forschungsaufgabe, erbmäßig bedingte Einzelmerkmale . . . zu erfassen, soweit sie aus der äußeren Erscheinung des Menschen erkennbar sind“. Einer derartigen Auffassung der Konstitutionslehre können wir schon deshalb nicht zustimmen, weil, genau wie oben in bezug auf die Anthropologie besprochen, auch hier zahlreiche „erbmäßig bedingte Einzelmerkmale“ zu nennen sind, die wohl für den Humangenetiker interessant, für den Konstitutionsforscher aber völlig bedeutungslos sind. NAEGELI nennt als Beispiele weiße Haarbüschel, angewachsene Ohrfläppchen, hängende Unterlippe, denen man noch Zahnfarbe, mediane Zungenfurchung und manches andere hinzufügen könnte. Es sei z. B. auch an die mühevollen Untersuchungen QUELPRUDS über die Vererbung der Einzelmerkmale der Ohrmuschel erinnert. Sie sind wichtig, weil sie uns an einem gut zu übersehenden Außenmerkmal Kenntnisse über Anzahl, Erbgang und Manifestation der wirksamen Gene vermitteln, weiterhin für die Praxis der Vaterschafts- und Zwillingsdiagnostik; für die Konstitutionslehre haben diese Dinge aber keine oder nur ganz untergeordnete Bedeutung. So sagen uns derartige erbliche Kleinmerkmale nicht das Geringste aus über die psychophysische Gesamtverfassung eines Menschen. Die Versuche, aus anthropometrischen Einzelheiten, z. B. dem

medialen Augenabstand (DRAPER) bestimmte Krankheitsdispositionen ablesen zu wollen, müssen als gescheitert betrachtet werden. Andererseits ist das Gebiet der Korrelationslehre (KRAUS' Syzygiologie) für die Konstitutionsforschung von zentraler Bedeutung, während entsprechende Methoden der isolierenden Verfolgung bestimmter Einzelmerkmale, worin sich ein großer Teil der Vererbungsforschung — zum Teil allerdings auch nicht zu ihrem eigenen Vorteil — erschöpft, eher hinderlich sind. Manche konstitutionspathologisch äußerst wichtige Fragen haben für die Vererbungsforschung kein Interesse und sind mit erbbiologischen Methoden nicht angreifbar: z. B. die vegetative Labilität während der Menstruation oder nach Infektionskrankheiten, die jahreszeitlichen Schwankungen bestimmter Krankheiten (Tetanie, Ulcus usw.), die Umstimmungen des Organismus durch exogene Krankheitsprozesse (Kastration, Entzündungen usw.), bestimmte Ernährungsschäden u. v. a. mehr. ROESSLE betont (1934), daß es nötig sei „zwischen Konstitutionslehre und Vererbungslehre eine scharfe Grenze zu ziehen“ und begründet dies hauptsächlich mit der früher (S. 16/17) eingehend erörterten Modifikabilität der Konstitution. (Wenn ROESSLE bemerkt, daß nicht die „Konstitutionslehre ein Teil der Vererbungslehre“, sondern umgekehrt „die Vererbungslehre ein Teil der Konstitutionslehre“ sei, so geht er allerdings meines Erachtens hier etwas zu weit.) Diese, von uns durchaus geteilte Anschauung bedarf nach unseren obigen Ausführungen keiner weiteren Begründung mehr.

3. Der Dispositionsbegriff.

Es scheint zwar, daß Disposition = Bereitschaft zu einer bestimmten Erkrankung — in diesem, auf das Pathologische begrenzten Sinne soll das Wort hier mit den meisten Autoren gebraucht werden — etwas einigermaßen Einfaches und Umschriebenes bedeutet. Es wird sich aber gleich zeigen, daß dem nicht so ist. Schon die Frage des Verhältnisses von Konstitution und Disposition wird verschieden beantwortet. Einige wollen zwischen beiden Begriffen keine scharfe Grenze ziehen, was jedoch von der Mehrzahl der Autoren abgelehnt wird, da der Begriff Konstitution ja zweifellos weit mehr umfaßt als Krankheitsbereitschaften (ASKANAZY, HANHART, v. PFAUNDLER u. a.). Disposition und Konstitution sind zwei grundsätzlich verschiedene Dinge: jene bedeutet eine spezifische Krankheitsbereitschaft, diese die besondere Konstellation charakteristischer Eigenschaften eines Individuums, nicht etwa die Summe mehrerer Krankheitsbereitschaften. Aus diesem Grunde ist die Definition von LENZ (1927) durchaus abwegig und nichtssagend: „Wenn sich eine Anfälligkeit nur auf einzelne Krankheiten bezieht, so spricht man nicht von Konstitutionschwäche, sondern von Disposition“. WIELANDs 1908 geäußerter Vorschlag, den Begriff der Konstitution ganz zu ersetzen durch den der Disposition, muß aus der damaligen Lage verstanden werden; dem Konstitutionsbegriff haftete noch eine weit größere Unklarheit an als heute und der methodische Aufschwung der modernen Konstitutionslehre durch anthropologische Habitusdiagnostik, Vererbungsforschung und Korrelationsstatistik war noch nicht erfolgt. Darin ist allerdings WIELAND noch heute zuzustimmen, daß der Dispositionsbegriff wesentlich umschriebener und handlicher ist als der Konstitutionsbegriff und daß wir jenen überall da, wo es möglich erscheint, bevorzugen sollen. Dispositionen sind, wie verschiedene Autoren mit Recht betonen, Bereitschaften, die in der Gesamtkonstitution ihres Trägers verwurzelt sind (BORCHARDT, TANDLER, v. PFAUNDLER, GOTSTEIN, STILLER u. a.) — man denke etwa an die Disposition des Asthenikers zu Tuberkulose und Magengeschwür, des Pyknikers zu chronischen Gelenkerkrankungen und Arteriosklerose. Wie diese Zusammenhänge verstanden werden müssen — vgl. auch die späteren Ausführungen über Habitus und Krank-

heitsdisposition S. 89f. — ist freilich noch recht dunkel. Wesentlich mehr als die Feststellung ROKITANSKYs, daß nicht allein der Körperbau, sondern „die eigentümliche Gesamtorganisation, die besondere Anomalie der Vegetation“ das dispositionell Ausschlaggebende sei, läßt sich wohl auch heute nicht sagen.

Man hat das Wort Disposition auch auf Krankheitsbedingungen ausgedehnt, die außerhalb des Organismus liegen und von Berufsdispositionen, exogenen Lokaldispositionen (z. B. Klimaeinflüssen) usw. gesprochen. Diese Ausweitung des Begriffs erscheint unzweckmäßig, könnte man doch dann auch die Gelegenheit zum Kontakt mit einem Bacillus auf eine besondere exogene „Disposition“ zurückführen, was sich doch kaum empfehlen dürfte. Die von außen stammenden Krankheitsbedingungen, denen der Organismus ausgesetzt ist, bezeichnet man vielmehr nach wie vor zweckmäßig mit dem diesen Tatbestand unmittelbar wiedergebenden Worte *Exposition*. Gerade das möglichst scharfe Auseinanderhalten von Exposition und Disposition ist für die ätiologische Analyse besonders wichtig, wie etwa aus den Erörterungen über die Entstehung der Lungentuberkulose hervorgeht. Von älteren Autoren wie CORNET und TENDELOO wurde den Anhängern einer erblichen Tuberkulosedisposition der Vorwurf gemacht, daß sie die familiäre Exposition nicht genügend berücksichtigt hätten, und auch heute ist diese Frage noch nicht zur Ruhe gekommen, wie aus der Kritik hervorgeht, die ROESSLE (1940) an den Ergebnissen der zwillingspathologischen Tuberkulosestudien DIEHLS und v. VERSCHUERS geübt hat.

Über das Wesen der Disposition hat WIELAND folgende Vorstellungen geäußert. Es ist nicht so, daß beliebige Zellen auf beliebige Reize beliebig reagieren, sondern, daß bestimmte Zellen auf jeden differenten Reiz jedesmal durch einen genau entsprechenden spezifischen Gegenreiz antworten. Man muß deshalb im Innern bestimmter Zellen sehr komplex gebaute reizempfindliche Bestandteile annehmen und ferner, daß an der Bildung des entstandenen Gegenreizes oder Abwehrproduktes spezifische Stoffe beteiligt sind, die in der Zelle bereits vorgebildet waren. Die Disposition ist also ein positiver, in Bau und Funktion bestimmter Zellen begründeter Zustand.

Ebenso definierte ORTH die Krankheitsdisposition als „einen Körperzustand, eine Eigenschaft des Baues, der chemischen Zusammensetzung und der Tätigkeit der Körpergewebe“. Es ist deshalb zweifellos richtig und allgemein pathologisch höchst bedeutsam, wenn HUEPPE feststellt, daß die Spezifität der Reaktion, d. h. die Eigenart der Krankheit, nicht allein abhängig sei vom spezifischen Reiz, sondern auch von der spezifisch gebauten, empfänglichen Körperzelle. Eine weitere Eigenschaft, die WIELAND der Disposition zubilligt, daß sie im Gegensatz zu der Immunität ihrem eigentlichen Wesen nach etwas Bleibendes sei, kann nicht als allgemeingültig anerkannt werden. Wir kennen doch zweifellos auch Dispositionsschwankungen, die mit Immunität im gewöhnlichen Sinne nichts zu tun haben, z. B. solche infolge endokriner Umstimmungen (Pubertät, Menstruation, Gravidität, Klimakterium, Altersdispositionen) oder auf Grund des Auftretens bzw. der wechselnden Lage von Stoffwechselerkrankungen (Diabetes, Fettsucht). Verschiedene Autoren haben ausdrücklich auf den Wechsel der Krankheitsdispositionen hingewiesen (J. FLEISCHER, HUECK, HUEPPE). Die mehrfach erörterte Frage, ob Disposition im Sinne der obigen Ausführungen etwa Celluläres oder Humorales sei, scheint mir genau so unbiologisch wie die früher besprochene Alternative der morphologischen oder physiologischen Konstitutionsbestimmung. Genau wie bei der Gesamtkonstitution kann man auch hier eine Art-, Rassen-, Geschlechts- und Altersdisposition unterscheiden. Es handelt sich aber hier nicht um die den Gesamtorganismus betreffende Abstimmung, sondern eben um eine ganz spezifische Überempfindlichkeit gegenüber bestimmten Umweltreizen. Unsere noch recht dürftigen Kenntnisse über

Rassendisposition werden in dem Sammelwerk von SCHOTTKY besprochen. Bezüglich der Altersdisposition und Geschlechtsdisposition sei auf spezielle Zusammenfassungen von HANHART (1939) bzw. GÜNTHER (1932) verwiesen. Die Disposition kann ererbt sein, z. B. die erhöhte Neigung zur Gallensteinbildung beim familiären hämolytischen Ikterus. Häufig ist die Disposition auch erworben, so z. B. die zur Besiedlung der Herzklappen mit *Streptococcus viridans* bei alten polyarthritischen Klappenfehlern. Über experimentelle Befunde zur Frage erworbener Dispositionen macht WIELAND einige Mitteilungen.

Sehen wir uns im Schrifttum nach brauchbaren *Definitionen des Dispositionsbegriffs* um, so wäre diejenige von ROESSLE (1919) zu nennen:

„Das Wort Disposition besagt, daß ein Organismus oder ein Teil desselben der Gefahr der Erkrankung in der oder jener Weise stärker ausgesetzt ist.“ Vielleicht noch schärfer ist die Definition TENDELOOS (1919): Disposition bedeutet „eine für eine bestimmte schädliche Einwirkung günstige Konstellation innerer, physikalischer und chemischer Faktoren, d. h. von Eigenschaften des Organismus, eines Organs, einer Zelle“.

In beiden Definitionen kommt, im Sinne der obigen Ausführungen, deutlich zum Ausdruck, daß es sich, wie erwähnt, bei der Disposition im Gegensatz zur Exposition um eine Eigenschaft des Organismus, nicht der Umwelt handelt.

Es bleibt noch eine terminologische Bemerkung zum Worte *Diathese*, das griechisch dasselbe bedeutet wie lateinisch Disposition. Demnach ist es durchaus berechtigt, wenn die Worte von manchen Autoren als Synonyma gebraucht werden. Praktisch hat sich aber nun einmal der vorzugsweise Gebrauch des Wortes Diathese für bestimmte Zustände herausgebildet: man spricht von allergischer, exsudativer, spasmophiler Diathese usw., könnte aber genau ebensogut in all diesen Fällen von Disposition sprechen. Welch verschiedene Bedeutungen dem Wort Diathese untergelegt werden, zeigt uns die Nebeneinanderstellung der 3 folgenden Autoren: Für HIS sind Diathesen solche Dispositionen, in denen „physiologische Reize eine abnorme Reaktion auslösen“, für HUECK (1937) bedeutet Disposition Krankheitsbereitschaft im allgemeinen „und man mag mit Diathese ... eine bestimmte Form dieser Krankheitsbereitschaft herausheben“, v. VERSCHUER (1940) schließlich nennt Diathesen „Konstitutionsanomalien, die sich weniger im Habitus als in gewissen funktionellen Eigentümlichkeiten äußern, die also vorwiegend in der chemisch-physiologischen Beschaffenheit der Gewebe begründet sind“.

Am besten wird man das vieldeutige und gar nicht notwendige Wort vermeiden, abgesehen von den Fällen, wo es in allgemeingebräuchlichen Bezeichnungen (exsudative Diathese usw.) auftritt.

Schließlich sei noch die Bedeutung eines Wortes besprochen, das einerseits im einschlägigen Schrifttum viel verwandt wird, andererseits in geradezu paradigmatischer Weise zeigt, welche Unklarheiten und Gegensätzlichkeiten in der Terminologie der Konstitutionslehre herrschen. „Das Wort *Anlage* ist ein sehr unbestimmter Begriff, mit welchem sich bei unrichtigem Gebrauch nur zu leicht Verwirrung anrichten läßt“ (O. HERTWIG 1912). Der Entwicklungsphysiologe und Embryologe versteht unter Anlagen die in einem bestimmten Körperteil eines Keimlings enthaltenen Entwicklungspotenzen, die er im natürlichen Verbands auf operativem Wege an beliebige Stellen verpflanzen kann. Es handelt sich zwar um etwas meist nicht Sichtbares („virtuelle Anlagen“), aber um eine durchaus materiell faßbare Gegebenheit (vgl. SPEMANN (1925). In grob morphologischem Sinne gebraucht J. BECKER das Wort, wenn er von den histologisch sichtbaren „Fettanlagen“ in der fetalen Haut spricht, ebenso O. ULLRICH, der aus dem Vorliegen leerer Neurogliafelder in gewissen Hirnnervenkernen schließt, „daß hier eine Anlage vorhanden war, aber zugrunde gegangen sein muß“. Andere wieder nennen die (Krankheits-) Anlagen „funktionelle, wahrscheinlich spezifische Eigenschaften unserer Körperzellen“ (WIELAND, zit. nach MARTIUS

1914, S. 32). Die Verwaschenheit und Komplexheit des Begriffs der Krankheitsanlage habe ich vor kurzem an anderer Stelle eingehend besprochen (CURTIUS 1938). Am abwegigsten dürfte in dieser Richtung eine Formulierung O. NÄGELIS sein (1927, S. 12 u. 13), der meint, die individuell wechselnden, oft rudimentär ausgeprägten Syndrome des Arthritismus sprächen dafür, „daß es sich nicht um eine bestimmte Krankheit, sondern eine Krankheitsanlage handelt“, während sich doch alle sonstigen Konstitutionspathologen wenigstens darin einig sind, daß unter Krankheitsanlage eben nur das Angelegte, Potentielle, nicht die, wenn auch noch so schwach ausgeprägte Krankheit selbst zu verstehen sei. In diesem Sinne ist es verständlich, wenn von verschiedenen Autoren Krankheitsanlage und Krankheitsdisposition als synonyme Begriffe gebraucht werden (HENLE, ASKANAZY, GROTE, WIELAND, RICH. KOCH u. a.). Es ist aber schon deshalb zweckmäßig, das so unklare und viel mißbrauchte Wort Anlage zugunsten des Wortes Disposition fallen zu lassen, weil wir doch im allgemeinen gewohnt sind, mit Anlage etwas Ererbtes zu bezeichnen, während die genannten Autoren zum Teil ausdrücklich unter Krankheitsanlage auch erworbene Dispositionen verstehen. Noch unbrauchbarer wird die Identifizierung von Anlage und Disposition, wenn man unter letzterer „nicht die enge . . . Bezeichnung von Krankheitsdisposition, sondern die allgemeine Bezeichnung für Anlage, sei sie gut oder schlecht“ versteht (A. GIGON 1923). In dieser Fassung verlieren beide schon an sich recht schwankenden Begriffe jede Prägnanz und praktische Brauchbarkeit. Tatsächlich wird das Wort Anlage schlechthin meist für Erbanlage gebraucht, sei es im Sinne des Gesamtgenoms oder eines einzelnen Gens. Aus diesem und den vorerwähnten Gründen wird man deshalb auch hier auf das Wort am besten ganz verzichten, es sei denn, daß ausdrücklich vermerkt wird, was im Einzelfall gemeint ist. Ganz abwegig ist schließlich die gelegentliche Identifizierung von Anlage und Konstitution (BIRCH-HIRSCHFELD: Konstitution = „Gesamtanlage des Körpers“ usw.). Schon MARTIUS hatte darauf hingewiesen wie sehr „das logische Verhältnis zwischen Anlage und Konstitution schwankt“ (1914, S. 38). Eine Gleichsetzung erscheint schon deshalb ausgeschlossen, weil damit die falsche Vorstellung des rein genotypischen Charakters der Konstitution erweckt werden könnte.

In ähnlicher Weise ließe sich zeigen, daß auch andere viel gebrauchte Worte, z. B. „*endogen*“, wegen der Unklarheit, mit der sie behaftet sind, am besten aus dem wissenschaftlichen Sprachgebrauch zu streichen sind. Jedenfalls darf das Wort nicht, wie oft geschieht, im Sinne von „erblich“ gebraucht werden, sondern nur im Sinne eines innerhalb des Körpers sich abspielenden Vorgangs, wie etwa von GUTZEIT und LEHMANN, wenn sie feststellen, daß „sowohl exogen als auch endogen entstandene Magenentzündungen keine Beziehungen zu genotypischen Anlagen zu haben“ brauchen.

Es dürfte somit deutlich geworden sein, wie wichtig eine begriffliche und terminologische Reinigung der Konstitutionslehre ist. Erst dann, wenn diese Erkenntnis in weitere Kreise der wissenschaftlichen Medizin eindringt, werden wir befreit sein von jenen meist so unfruchtbaren Diskussionen, die ein hauptsächlich Manifestationsgebiet dafür darstellen, was BLEULER in scharfer aber treffender Weise als den Autismus im ärztlichen Denken bezeichnet hat.

4. Variabilität und Norm.

Variabilität nennen wir die Eigenschaft rassengleicher Individuen (auch solcher mit völlig gleichem Erbgefüge) als Ganzes wie in bezug auf ihre Einzeleigenschaften geringere oder größere Unterschiede aufzuweisen, die um einen gewissen Mittelwert schwanken. Da diese Unterschiede die individuelle Ausprägung der

Einzelwesen, d. h. ihre Konstitution bedingen, ist die Variationslehre ein Grundpfeiler der Konstitutionsforschung. Von der biologischen Variabilität im weiteren Wortsinne, die zur Aufstellung der Begriffe Klasse, Ordnung, Gattung, Art und Rasse geführt hat und Sache der biologischen Systematik ist, kann hier nicht gesprochen werden. Einen kritischen Überblick der heutigen Problemlage vermittelt H. NACHTSHEIM in seinem Handbuchbeitrag über die „allgemeinen Grundlagen der Rassenbildung“ (1940), dessen wesentlichstes Ergebnis in der Feststellung der Relativität des Art- und Rassenbegriffes gegeben sein dürfte. „Rassen und Arten sind, um mit DOBZHANSKY (1939) zu sprechen, keine statischen Einheiten, sondern Stadien in einem Prozeß, nicht das Sein ist an ihnen das Wesentliche, sondern das Werden“ (NACHTSHEIM).

Bei den Unterschieden dieser systematischen Gruppen sehen wir vorwiegend erbliche Faktoren wirksam, wenn auch Umweltelemente wie Isolation und Auslese beteiligt sind.

„Die in der Natur vorhandenen Differenzen zwischen Geschwistern und Artgenossen sind meist nur Gemengsel, sie beruhen zum Teil auf Unterschieden der Erbfaktoren und zum Teil auf Unterschieden der Situation, also auf persönlich erworbenen und nichterblichen Vorteilen bzw. Nachteilen etwa infolge ungleicher Ernährung usw.“ (W. ZIMMERMANN 1938).

Die letztgenannten peristatischen Momente führen zu den Abänderungen des Arttypus, die wir als Modifikationen bezeichnen. Ein Teil der erblichen Unterschiede zwischen artgleichen Organismen ist auf plötzliche Genänderungen zurückzuführen, die ihrerseits wieder in feinsten, zuweilen objektiv faßbaren Änderungen des Chromosomenaufbaus beruhen. „Der Vorgang, der zu einer Genänderung, zur Entstehung eines neuen Grundunterschiedes führt, heißt Genmutation“ auch „Genovariation“ (STUBBE 1938; daselbst nähere Einzelheiten über diese Fragen). Die Mutation ist eine „plötzliche Änderung mendelnder Erbinheiten“ (TIMOFÉEFF-RESSOVSKY 1940). Diese mutative Erbvariabilität bedingt viele Unterschiede zwischen rassengleichen Sippen, unter anderen diejenigen, welche durch Erbkrankheiten bedingt sind. Die Erbvariabilität innerhalb von Sippen und Familien ist dagegen meist auf die sog. Kombination (Mixovariation) zurückzuführen. Sie beruht darauf, daß bei der geschlechtlichen Fortpflanzung beide Eltern meist starke Erbunterschiede aufweisen, so daß bei der Zeugung Neukombinationen von Genen entstehen, die zu entsprechenden neuen Phänotypen, d. h. auch wieder zu Variabilitätserscheinungen führen.

Es wäre nun naturgemäß sehr erwünscht, wenn bei der Analyse der phänotypischen Variabilität die erblichen und peristatischen Faktoren getrennt werden könnten. Dies ist auch bis zu einem gewissen Grade möglich. So können seltene, mutativ entstandene Merkmale, seien sie nun phänotypisch zusammengesetzter (z. B. das BARDET-BIEDL-Syndrom) oder relativ einfacher Art (z. B. die Brachymesophalangie) leicht auf ein entsprechendes Gen mit charakteristischem Erbgang zurückgeführt werden. Bei den meisten Eigenschaften, gleichgültig ob morphologischer (z. B. Körpergröße, Längenbreitenindex des Kopfes) oder physiologischer Art (z. B. Blutdruck) ist dies aber nicht möglich und zwar deshalb, weil diese Merkmale innerhalb einer Gruppe Gleichrassiger kontinuierlich von niedrigen zu hohen, sowie von normalen zu abnormen Werten ansteigen (sog. fluktierende Variabilität). Eine strenge Differenzierung zwischen Genom- und Peristasewirkung ist deshalb nur dort durchführbar, wo es sich um völlig erbgleiche Individuen handelt, die beim Menschen nur in den eineiigen Zwillingen gegeben sind. Dies erklärt die methodische Bedeutung der Zwillingforschung (vgl. S. 12). Ihre Anwendungsmöglichkeit ist aber aus den verschiedensten Gründen beschränkt. Man wird deshalb beim Kollektivstudium der meisten Variabilitätserscheinungen des Menschen und auch vieler anderer Organismen auf eine Differenzierung in Genotyp und Peristase verzichten und die Variabilität als Gesamtausdruck des unteilbaren komplexen Phänotyps angehen müssen.

Um so wichtiger ist eine genaue Bearbeitung dieser Fragen. Deshalb ist die Variationslehre von den verschiedensten Seiten zu einer mathematisch faßbaren Disziplin der exakten Biologie ausgebaut worden. Ihre Bedeutung für unser Gebiet wird von H. RAUTMANN so hoch eingeschätzt, daß er geradezu das Wort Konstitutionsforschung durch das Wort Variationsforschung ersetzen möchte, während von anderer Seite mit Recht darauf hingewiesen wurde, daß man nicht die ganze Konstitutionslehre durch die Brille der Variationslehre sehen dürfe (BORCHARDT u. a.).

In dem oben (S. 19) besprochenen Sinne ist es auch bei der Analyse der Variabilität unmöglich, den Gesamtorganismus als Ausgangspunkt zu wählen, da sich seine komplexe, aus morphologischen und funktionellen Eigenschaften zusammengesetzte Vielfalt einer zahlenmäßigen Behandlung entzieht und vor allem deshalb, weil die Einzeleigenschaften einen ganz verschieden hohen Variabilitätsgrad besitzen. Man denke etwa an jene artspezifischen Merkmale, die nur so selten Plus- oder Minusvarianten aufweisen, daß sie keinen Gegenstand der Variabilitätsanalyse von Rassengenossen darstellen (z. B. Anzahl der Gliedmaßen, der Finger, der Augen). Abweichungen vom Arttyp, die sich auf derartige Merkmale beziehen, fallen außerhalb der durchschnittlichen Variabilität, es sind keine Varianten, sondern Mißbildungen.

Allerdings wird man sich darüber klar sein müssen, daß — genau wie bei Art und Rasse — „die Übergänge zwischen der Norm und Abnormität, dieser und der Mißbildung und schließlich der Monstrosität fließende“ sind, wie H. ECKHARDT ausführt, auf dessen Erörterungen über den Mißbildungsbegriff hingewiesen sei. Hier wäre ferner die vergleichende Variationsforschung der Anatomen (LUBOSCH, BLUNTSCHLI u. a.), die „anatomische Individualitätsforschung“ (BLUNTSCHLI) zu erwähnen. So interessant deren Ergebnisse für theoretische Morphologie und Phylogenese auch sein mögen, so wenig unmittelbare Bedeutung haben sie doch für die Konstitutionslehre erlangt.

Ob man bei der Variabilitätsanalyse außer Gleichgeschlechtlichkeit und Gleichaltrigkeit auch noch „Normalität“ der auf ein bestimmtes Merkmal zu untersuchenden Menschengruppe verlangen soll, hängt davon ab, ob man die krankhaften Lebenserscheinungen mit einbeziehen will oder nicht. In letzterem Fall sind „Individuen, die einen abnormen oder krankhaften Eindruck machen, auszuschließen“ (BORCHARDT). In dieser allgemeinen Fassung können wir allerdings mit diesen Begriffen nicht viel anfangen, wie besonders RAUTMANN (1926) betont hat. „Aber es steht ja andererseits — wie er ausführt — dem Bestreben keinerlei praktische Schwierigkeit entgegen, beispielsweise den Kollektivgegenstand, in dem die Herzgrößen kreislaufgesunder junger Männer vereinigt werden sollen, in der Weise einheitlich abzugrenzen, daß wir hierbei die Herzgrößen derjenigen ausscheiden, deren Blutdruck und Ruhepulszahl einen gewissen zahlenmäßigen Wert über- oder unterschreitet, bei denen Geräusche über dem Herzen vorhanden waren, eine bestimmten Anforderungen gegenüber unzureichende körperliche Leistungsfähigkeit bestand u. ä. m. Nur dürfen hierbei natürlich nicht solche Herzgrößenwerte ausgeschieden werden, die uns etwa außerordentlich hoch oder klein erscheinen, deren Träger aber im übrigen allen Bedingungen genügen“. Ordnet man die bei der Untersuchung einer genügend großen homogenen Menschengruppe für ein bestimmtes Merkmal gewonnenen Werte in einer Reihe an, so ergibt sich beispielsweise folgendes Bild:

Tabelle 1. Körpergröße von 1000 Soldaten nach QUETELET aus JOHANNSEN.

Körpergröße in engl. Zoll	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75
Anzahl	2	2	20	48	75	117	134	157	140	121	80	57	26	13	5	3

Es zeigt sich also, daß sich die individuellen Größenmaße recht symmetrisch zu beiden Seiten des häufigsten mittleren Größenmaßes anordnen. Noch deutlicher wird dies Verhalten bei der graphischen Wiedergabe derartiger Beobachtungsreihen in Form der bekannten Variationskurven (Treppenkurven, Variationskurven), die, wie auch die Zahlenreihen, eine auffallende Übereinstimmung mit Zahlenreihen zeigen, die nach der Binomialformel NEWTONS $(a + b)^n$ gebildet sind, wenn a und $b = 1$ gesetzt werden. So ergibt sich z. B.

$$(a + b)^4 = 1 + 4 + 6 + 4 + 1$$

$$(a + b)^{10} = 1 + 10 + 45 + 120 + 210 + 252 + 210 + 120 + 45 + 10 + 1$$

Wir begegnen also hier wieder der symmetrischen Verteilung der Zahlen zu beiden Seiten des mittleren Wertes, entsprechend dem Verhalten der oben wiedergegebenen Variationsreihe eines biologischen Merkmals (QUETELET'SCHES Gesetz). Bezüglich der nicht seltenen Abweichungen von diesem Gesetz bei biologischen Objekten sei auf spezielle Darstellungen verwiesen (H. GÜNTHER, JOHANNSEN, KOLLER). Dasselbst finden sich auch genauere Angaben über die verschiedenen Arten biologischer Variabilität (ganze oder diskrete Varianten, Klassenvarianten) und weitere Einzelheiten.

Die Gegenüberstellung der reellen Beobachtungsreihen eines biologischen Merkmals mit der zugehörigen idealen Binomialkurve zeigt das Ausmaß der Übereinstimmung der tatsächlichen und der theoretisch zu erwartenden Verteilungskurve.

Wichtiger als eine derartige graphische Bewertung der gewonnenen Variationsreihe ist ihre rechnerische Analyse. Der als arithmetisches Mittel aller Einzelwerte bzw. Einzelklassen gefundene Durchschnittswert (*Mittelwert* = M) charakterisiert eine Verteilung noch nicht genügend, da hier selbstverständlich „die sehr verschiedene Häufigkeit des Vorkommens der einzelnen Befunde in keiner Weise hinreichend zum Ausdruck“ kommt (RAUTMANN 1926). Als grobes Maß der Variabilität verwandte man unter anderen die *Variationsweite*; in einer größeren Reihe von Hirngewichten wird sie durch die Extremzahlen 1075 und 1775 bzw. deren Differenz 700 angegeben. Dies Maß ist jedoch wegen seiner Ungenauigkeit nicht verwendbar. Man benutzt deshalb als Variabilitätsmaß meist die sog. *Standardabweichung* oder *Streuung* (σ). Als Beispiel diene die Berechnung der Streuung des Erkrankungsalters von 31 Hebephrenen nach BR. SCHULZ (Tabelle 2). Das mittlere Erkrankungsalter (M) beträgt 22,2 Jahre. Die Erkrankungsalter wurden in Variantenklassen zu je einem Jahrfünft aufgeteilt unter der Annahme, daß die in einer Klasse enthaltenen Personen jeweils im mittleren Alter der Klasse erkranken, d. h. die Fälle der Gruppe 16.—20. Jahr mit 18, die der Gruppe 21.—25. Jahr mit 23 Jahren usw.; für die erste Klasse wird das 13. Jahr als Erkrankungsalter angenommen. Für jede Klasse wird nun die Abweichung vom mittleren Erkrankungsalter des Gesamtmaterials

Tabelle 2. Berechnung der Streuung (σ) des Erkrankungsalters von 31 Hebephrenen nach BR. SCHULZ.

Erkrankungs- jahrfünft	An- genommenes Erkrankungs- jahr	Zahl der Erkrankten	Abweichung (α) der an- genommenen Erkrank- ungsalter vom mitt- leren Erkrankungs- alter 22,2 Jahre	Quadrat der Abweichung (α^2)	$p \cdot \alpha^2$
vor 16	13	1	— 9,2 Jahre	84,64	84,64
16—20	18	13	— 4,2 „	17,64	229,32
21—25	23	10	+ 0,8 „	0,64	6,40
26—30	28	4	+ 5,8 „	33,64	134,56
31—35	33	3	+ 10,8 „	116,64	349,92
Summe		31			804,84

(22,2 Jahre) festgestellt (Spalte 4 der Tabelle 2). Von jeder dieser Abweichungen (α oder D) wird das Quadrat berechnet und mit der Anzahl (p) der in der betreffenden Klasse enthaltenen Personen (Spalte 3 der Tabelle 2) multipliziert. All diese Produkte (letzte Spalte von Tabelle 2) werden summiert: $\sum p \alpha^2 = 804,84$ und durch $n = 31$, d. h. die Gesamtzahl der Erkrankten dividiert. Das Quadrat der Streuung beträgt also 25,9. Die Streuung σ selbst ist gleich $\pm \sqrt{25,9} = \pm 5,1$.

Die Streuung σ ist also die Quadratwurzel des durchschnittlichen Quadrats aller Abweichungen einer Variantenreihe vom Mittelwert oder $\sigma = \pm \sqrt{\frac{\sum p \alpha^2}{n}}$.

Über sonstige Variabilitätsmaße wie den Variabilitätskoeffizienten, über den dichtesten Wert der Variationskurve, der bei symmetrischer Anordnung — die bei biologischen Objekten recht selten ist — mit dem Mittelwert zusammenfällt und die genauere Begründung der ganzen biologischen Variationsstatistik muß auf die Darstellungen von GÜNTHER, JOHANNSEN, RAUTMANN, KOLLER und MITTMANN verwiesen werden.

Ein Hauptziel der Variationsstatistik besteht in der zahlenmäßigen *Festlegung des Normbegriffes*. Es ist hier wieder ähnlich wie mit dem Konstitutionsbegriff: jeder Arzt, ja auch viele Laien besitzen eine recht genaue Vorstellung von dem, was abnorm ist, vor allem dann, wenn es sich um extreme Abweichungen handelt. „So nennen wir ohne Zögern die Körperlänge eines Menschen abnorm, wenn sie 2 m übertrifft oder nicht 1 m beträgt. Die normale Körperlänge anzugeben, vermögen wir jedoch nicht“ (TENDELOO 1919). Dies hängt mit der eben genauer geschilderten Variabilität der menschlichen Einzeleigenschaften zusammen. Es lag daher nahe, den Normbereich mit Hilfe variationsstatistischer Methoden abzugrenzen.

So betrachtet J. BAUER „als Grenzwert zwischen Norm und Anomalie jene Punkte der Variationskurve, welche nach oben und unten von zusammen bloß 4,5% der Population überschritten werden. Angenommen also, wir hätten es mit Merkmalen mit sog. fluktuierender Variabilität zu tun, wie z. B. Körpergröße, Brustumfang, Pigmentgehalt der Haare, relativem Lymphocytenverhältnis im Blut, Gehalt an Harnsäure im Blut usw., so würden jene Werte noch in den Bereich der Norm fallen, welche bei 95,5% der Bevölkerung vorkommen, die bei den restlichen 4,5% sich findenden extremen Varianten nach oben und nach unten — selbstverständlich bei gesunden Menschen — wären als anormal zu betrachten; ihre Träger demnach mit einem Degenerationszeichen behaftet“.

Während also bei BAUER die Fälle außerhalb der Norm 4,5% des Gesamtmaterials ausmachen, kommt RAUTMANN zu einem wesentlich engeren Normbereich: außerhalb der Norm liegen bei ihm 31,7% der Fälle. Recht kompliziert gestaltet sich GÜNTHERs Normierungsmethode, die eine Modifikation der GALTONschen Methode der Anwendung der Summenkurven darstellt. Die Verschiedenheit in der Auffassung der statistischen Norm haben KADANOFF zu neuen Untersuchungen veranlaßt, die ihn zum Ergebnis führten, daß jedes Merkmal seine eigenen Normgrenzen, seine „Verteilungsindividualität“ besitzt. Bezüglich all dieser Fragen muß auf die Originalarbeiten verwiesen werden. Auch BURKHARDT weist darauf hin, daß innerhalb einer aus verschiedenen Rassen- und Konstitutionstypen gemischten Population jeder dieser Typen „für alle charakteristischen Merkmale seine eigene Norm innerhalb einer entsprechenden Variationsbreite hat. Die Ableitung von Normen aus einem konstitutionell-rassischen Gemisch bedeutet eine Abstraktion, denn es sind darin verschiedene Werte aufgegangen, von denen jeder für seine Art durchaus typisch und normal sein kann“.

Eines steht jedenfalls fest, daß die Festlegung eines scharfen statistischen Normbegriffes, der auf Besonderheiten der Verteilungskurve aufgebaut ist, eine

Fiktion bedeutet und in der biologischen Wirklichkeit keine Entsprechung besitzt. RICKER hält den Normbegriff wegen seiner Verwaschenheit für logisch unbrauchbar. Auch andere Autoren haben sich, unter Betonung der Subjektivität von Normurteilen, ähnlich geäußert (SALLER, MAINZER). Normal ist, das ist letzten Endes der Sinn vieler mühevollen und spitzfindigen Berechnungen und Definitionen, dasjenige, was am häufigsten vorkommt. „Häufig“ und „selten“ sind aber relative Begriffe oder, mit anderen Worten, der Bereich des Normalen geht kontinuierlich in denjenigen des Abnormen über, wie ja auch zwischen Krankheit und Gesundheit keine scharfen Grenzen bestehen. Der „typische Normalmensch“, der „homme moyen“ QUETELETS, der „ideale Normotypus der Population“ (BRUGSCH 1922) existiert nicht, wie von verschiedenen Forschern, unter anderen MARTIUS und W. ROUX, betont wurde. „Es war wohl ein Fehler, daß eine Zeitlang in der Medizin mit dieser Norm als etwas Realem gerechnet wurde“ (ROUX). Wichtig ist es, beim Normbegriff die Beziehung zu der besonderen Individualität, die charakterisiert werden soll sowie zur Umwelt nicht außer acht zu lassen. Letzteres kommt in v. PFAUNDLERS Definition zum Ausdruck (1931): wir nennen die Konstitution „eines Individuums dann normal, wenn sie an die gegebene natürliche Umwelt voll angepaßt ist, somit die Erhaltung des Lebens möglichst gewährleistet (maximale Erhaltungswahrscheinlichkeit)“. Das individuelle Moment in der Festlegung der Norm hat vom klinischen Standpunkt aus besonders L. R. GROTE betont. Die Errechnung der statistischen Norm könne dem Arzt niemals prognostische Handhaben für die Beurteilung des Einzelmenschen bieten, bei dem es vielmehr darauf ankomme, festzustellen, ob seine tatsächlich vorhandene Verfassung den Anforderungen seiner besonderen Umwelt gewachsen sei. Diesen persönlichen Normbegriff, gegen den von verschiedenen Seiten (BORCHARDT, v. PFAUNDLER) Bedenken erhoben wurden, nennt GROTE Responsivität. Irresponsivität ist für GROTE „identisch mit Krankheit“.

5. Entstehung und Gestaltung der Konstitution.

a) Erbllichkeit.

Wenn uns heute die grundlegende Bedeutung der Erbforschung für die Konstitutionslehre eine Selbstverständlichkeit ist, so darf nicht vergessen werden, daß diese Erkenntnis gegen starke Widerstände anzukämpfen hatte. „Daß die MENDELSchen Vererbungsgesetze auf den Menschen keine volle Anwendung finden können“ (BERNH. ASCHNER 1924) wird heute immer noch von einzelnen Autoren behauptet (vgl. entsprechende Stimmen aus Amerika über die J. BAUER 1932 berichtete, sowie P. MOLLARET 1939), dürfte aber keiner besonderen Widerlegung mehr bedürfen, denn nichts muß „als so sicherer Tatbestand bezeichnet werden wie die Gültigkeit dieser Gesetze im Gesamtbereich der menschlichen Erscheinungen“ (G. JUST 1940)¹. Auch ASCHNERS weitere Behauptung, daß „das, was wir mit eigenen Augen am Habitus des vor uns stehenden Kranken sehen, uns mehr sagt, als sein ganzer Stammbaum und seine ganze Ahnentafel“, sowie, daß bei der Konstitutionsanalyse „die Hereditätsanamnese nur ganz nebenher, wenn überhaupt, eine Rolle spiele“, ist durch unzählige Gegenbeweise der erbpathologischen Forschung eindeutig widerlegt. Es ist dies die gleiche Einstellung, die aus MOSKOWICZs Ratschlag spricht, der Konstitutionspathologe solle sich nicht mehr mit Familienforschung befassen und aus der programmatischen Äußerung von BRUGSCH und LEWY, die Konstitutionsforschung müsse „aus den Fesseln der Erbbiologie befreit werden“.

¹ Vom Verfasser hervorgehoben.

Selbst MARTIUS, der fest überzeugt war von der zentralen Bedeutung der Erblichkeit für die Konstitutionsgestaltung, konnte 1914 folgende Sätze schreiben:

„Man bemüht sich jetzt, auf statistischem Wege den Nachweis zu erbringen, daß die variablen Merkmale «mendeln», um sie als vererbbar anerkennen zu können. Dieses Nachweises bedarf es nicht erst.“

Diese Worte sind aus der damals erst zögernd in die Medizin eindringenden und oft noch recht kritiklos angewandten Vererbungslehre verständlich; heute haben sie nur noch historisches Interesse. Denn der Nachweis eines klaren monomeren Erbganges bedeutet für uns die Erkenntnis, daß ein bestimmtes Merkmal oder auch ein Merkmalskomplex erbbedingt und auf die Einwirkung eines Genpaares zurückzuführen ist. Welch gewaltigen Fortschritt bedeutete diese Erkenntnis für die Biologie des Menschen, da sie doch aufräumte mit vielen unwahrscheinlichen Umwelthypothesen. O. NÄGELI (1935) nennt in diesem Zusammenhang die hämolytische Anämie, die früher auf Tuberkulose oder Lues, die Chlorose, die unter anderem auf das Schnüren oder auf psychische Traumen, die angeborene Hüftverrenkung, die auf Amnionenge, den hypophysären Zwergwuchs, der auf geophysische Einwirkungen, die Otosklerose, die auf Lues zurückgeführt wurden. Den angeborenen Klumpfuß wollte F. LANGE noch 1928 in rund 80% der Fälle auf intrauterinen Raummangel zurückführen, während wir heute wissen, daß derartige Faktoren nur ganz ausnahmsweise wirksam sind (nach H. ECKHARDT 1940). LUBARSCH meinte 1915, wenn ein Asthmabacillus oder ein Asthmagift entdeckt würden, „fiele der Begriff der asthmatischen Konstitution in sich zusammen“! Als Kuriosum seien schließlich noch erwähnt die in einer Arbeit NONNES aus dem Jahre 1891 zu findenden Angaben über das „Versehen“ Schwangerer als angeblicher Ursache der erblichen Elephantiasis (MILROYs Ödem, vgl. S. 170). Diese Liste ließe sich um Hunderte von Beispielen vermehren. Bei der Frage der sog. Keimschädigung werden wir nochmals auf die frühere Überschätzung exogener Momente zurückzukommen haben.

Was die möglichst reinliche Scheidung von Genom- und Peristasewirkung für die Konstitutionsforschung bedeutet, bedarf kaum weiterer Ausführungen. Ich nenne nur die Gestaltung des Habitus in ihrer früher oft überschätzten Abhängigkeit von Ernährungs- und Infektionsschäden (angebliche Häufigkeit der Asthenie infolge Tuberkulose) auf der einen und ihrer — wie besonders Zwillingsuntersuchungen O. v. VERSCHUERS erwiesen haben — weitgehenden Erbbedingtheit auf der anderen Seite.

So klar für uns die Notwendigkeit einer erbbiologischen Konstitutionsanalyse, so schwierig ist andererseits die Lösung dieser Aufgabe. Wenn wir oben eingehend auseinandersetzen, daß Konstitution persönliche Eigenart eines Menschen bedeutet, so ist klar, daß dies komplexe Gefüge nicht auf eine einfache erbbiologische Formel gebracht werden kann. Der Einzelmensch ist, wie auch schon betont wurde, genetisch gesehen das Ergebnis komplizierter Bastardierung. Sein Erscheinungsbild kann nur Schritt für Schritt durch die genealogische Bearbeitung der Einzelmerkmale in seine erblichen Komponenten zerlegt werden. Und doch kann die Aufgabe „nicht etwa darin gesehen werden, durch die Zusammenfassung der Ergebnisse über zahlreiche *einzelne* gesondert vererbbare Eigenschaften sozusagen addierend das zu erhalten, was über die Erbgrundlagen der gesamten Person auszusagen wäre“ (JUST 1940). Das Ziel besteht vielmehr in der erb- und entwicklungsbiologischen Aufklärung des „Gefügecharakters der menschlichen Individualität“.

Der erbbiologischen Untersuchung der Konstitution sind demnach gegenüber dem Gesamtgebiet der Humangenetik umschriebene Aufgaben zugewiesen.

Während diese alle isolierbaren morphologischen, physiologischen und psychischen Merkmale daraufhin untersucht, ob und in welchem Ausmaße sie erbbedingt sind und, bejahendenfalls, welchem Erbgang sie folgen, hat die Konstitutionsforschung eine bestimmte Auswahl zu treffen, die sich danach richtet, ob das betreffende Merkmal dem Phänotyp in seiner Gesamtheit seinen Stempel aufprägt. Dies trifft naturgemäß vorwiegend für Eigenschaften zu, die in einem Merkmalskomplex, einem Syndrom bestehen, welches sich aus mehreren korrelativ verknüpften phänotypischen Einzelmerkmalen zusammensetzt.

Derartige Syndrome betreffen Normales wie Abnormes, Morphologisches wie Funktionelles und Psychisches¹. Ich nenne beispielsweise den leptosomen, pyknischen und athletischen Habitus, oder — schon ins Pathologische hineinreichend — den Habitus asthenicus bzw. den auch das ganze Stoffwechselfgeschehen und das Psychische umfassenden Komplex der Asthenie. Auch rein funktionelle Syndrome wie die allergische² bzw. vegetative Überregbarkeit sind hier zu erwähnen, insofern sie die Reaktionsform, insbesondere die Krankheitsbereitschaft eines Menschen entscheidend bestimmen, ohne allerdings im äußeren Habitus deutlichen Ausdruck zu finden.

Es gibt weiterhin die Gesamtkonstitution nachhaltig beeinflussende Syndrome, die im äußeren Körperbau deutlichen Ausdruck finden (vgl. die Beispiele S. 106f., 134, 139, 146, 165 und 193) und die sich meist auf ein pleiotropes Genpaar zurückführen lassen. Das gleiche gilt vielleicht auch für die Asthenie (vgl. CURTIUS-SCHLOTTER-SCHOLZ 1938, S. 76; CLAUSSEN 1939), den pyknischen, leptosomen und athletischen Habitus (vgl. CURTIUS-SCHLOTTER-SCHOLZ 1938, S. 75, 77) und die allergische Diathese.

Die Bedingtheit von Symptomenkomplexen, die den ganzen Organismus betreffen und seine Gesamterscheinung weitgehend bestimmen, durch ein einziges Genpaar ist der experimentellen Genetik als sog. *pleiotrope oder polytope Genwirkung* wohlbekannt. So wirkt ein Gen bei der Mehlmotte *Ephestia Kühniella* auf die Färbung der Augen, der Haut, des Hodens und die Lebensdauer (A. KÜHN), das dominante, homozygot letale Krüpergen des Haushuhns verursacht Chondrodystrophie, Schädelverkürzung, schwere Augenmißbildungen und hochgradige Entwicklungshemmung (W. LANDAUER). Ein besonders „schönes Beispiel für ein monomer bedingtes, aus zahlreichen Symptomen zusammengesetztes Syndrom“, die sog. *Dysosteogenesis* (Gen „grauletal“) wurde nach NACHTSHEIM (1940) von GRÜNEBERG bei der Hausmaus festgestellt. Die folgende Tabelle zeigt anschaulich, wie weit verzweigt die Auswirkungen dieser einen Erbanlage sind und wie man sich ähnliche pleiotrope Genwirkungen beim Menschen vorzustellen hat.

Konstitutionsbiologisch besonders wichtig ist bei all diesen — und vielen anderen — monomeren Mutationen der experimentellen Tiergenetik, daß sie neben dem morphologischen Syndrom (das allerdings wieder phänotypisch in weiten Grenzen variiert³) auf die Vitalität, d. h. die Gesamtkonstitution, insbesondere den Entwicklungsgrad einwirken (vgl. hierzu auch S. 18 und 119).

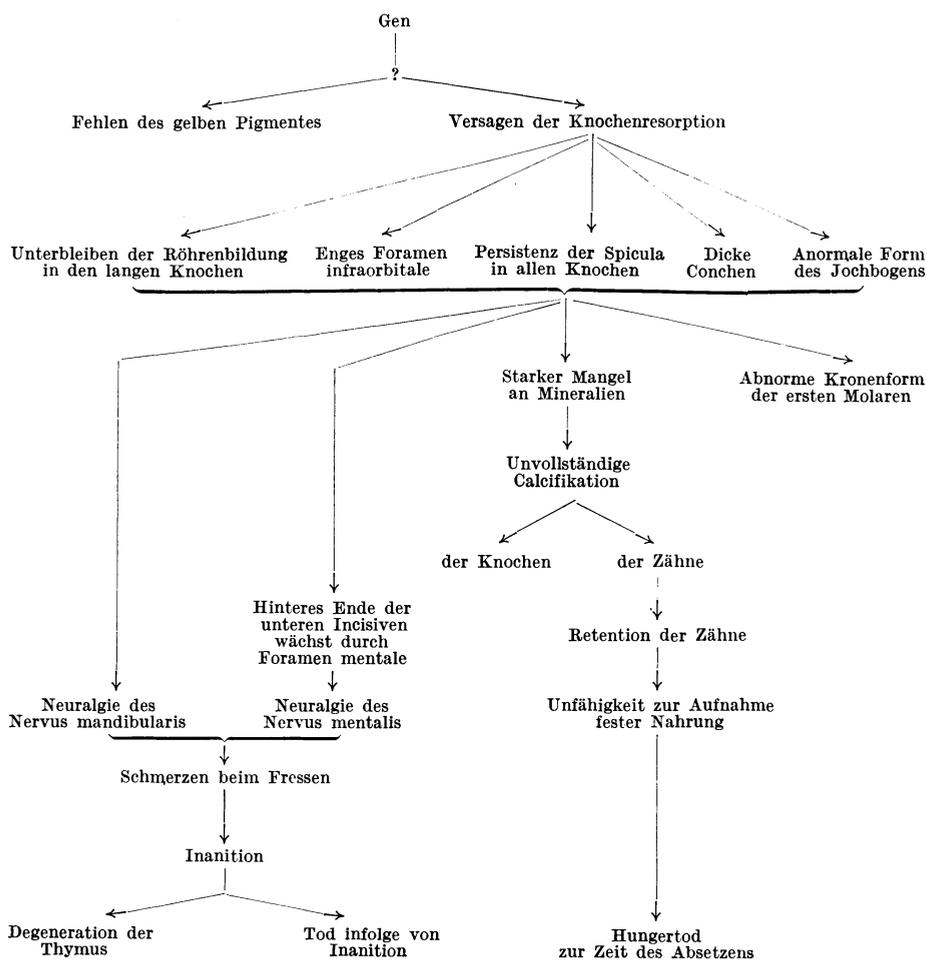
Es ergibt sich also die für die erbbiologische Konstitutionsanalyse wichtige Tatsache, daß sehr wesentliche konstitutionsbestimmende Allgemeinsyndrome genetisch einfach bedingt sein können, was auch JUST 1940 betont hat. Er erwähnt als weiteres Beispiel die von STOCKARD durchgeführten Hundekreuzungen, welche „die wiederum sehr einfachen Mendelgrundlagen der Vererbung von Rassecharakteren des körperlichen Gesamthabitus“ ergeben hatten.

¹ Zur Erbllichkeit des Psychischen vgl. S. 278.

² Zur Erbllichkeit der allergischen Diathese vgl. DOERR, dieser Band, S. 346f.

³ Vgl. hierzu S. 293.

Tabelle 3. Übersicht über die Wirkung des Gens „grauletal“ bei der Hausmaus nach GRÜNEBERG. (Aus NACHTSHEIM.)



Bei all diesen konstitutionswesentlichen phänotypischen Eigenschaften, den verbreiteten Syndromen, der genetisch wohl auch relativ einfachen Verknüpfung psychischer, funktioneller und psychischer Merkmale zu einem bestimmten Konstitutionstyp (vgl. unseren Arthritikerstammbaum auf S. 250) und Ähnlichem handelt es sich offensichtlich um Korrelationserscheinungen, die ja auch, um mit JUST (1936) zu sprechen, für die „Verfügung“ der Einzelkomponenten und Teilprozesse des Organismus, „also für einen nicht unwesentlichen Teil des eigentlichen Ganzheitsproblems der phänotypischen Person“ verantwortlich sind.

Wir sahen, daß die Korrelation der phänotypischen Merkmale zum Teil auf Pleiotropie der betreffenden Erbanlagen beruht, die, wenn auch in sehr verschiedenen Ausmaße, jedem Gen zukommt, denn: „Sobald man die Abhängigkeit der Merkmalsausbildung von einzelnen Genen genauer prüfte, stellte sich heraus, daß es ein seltener Sonderfall ist, wenn ein Gen sich nur in der Ausbildung eines einzelnen Merkmals auswirkt. In den meisten Fällen greift eine

durch das Kreuzungsexperiment isolierbare Erbanlage in zahlreiche Entwicklungsvorgänge mehr oder weniger stark ein“ (A. KÜHN 1935). Die außerordentliche Bedeutung dieser Erkenntnis erhellt aus den Worten T. G. MORGANS: „Perhaps the most significant fact, that a study of the mutant genes of *Drosophila* has brought to light, relates to the manifold effects produced by each gene.“ Ein weiteres Erklärungsprinzip für die genetischen Korrelationen des Organismus ist die Tatsache, „daß nie ein Merkmal von einem einzigen Gen bestimmt wird, sondern stets die Zusammenwirkung einer ganzen Reihe von Genen zur Voraussetzung hat“ (Polygenie KÜHN). Dazu kommt weiterhin das Prinzip „sammelnder“ (M. v. PFAUNDLER) bzw. „übergeordneter“ Gene (E. FISCHER), die die Auswirkung zahlreicher anderer Gene in eine bestimmte Richtung drängen. Dieser Autor fand z. B. mit seiner Schülerin M. FREDE, daß ein einziges Genpaar ein gleichsinniges Variieren der Wirbelsäule, sowie der ihr segmental zugeordneten Nervenplexus und Rückenmuskeln bedingt. Ob man nicht allerdings derartige Feststellungen dem klaren Begriff der Pleiotropie unterordnen kann, bleibe dahingestellt. JUST hält es für möglich, „daß die genetische Grundlage der großen Konstitutionskreise in dem unterschiedlichen Besitz sammelnder Gene gegeben ist“. Wie dem auch sei, wir besitzen jedenfalls schon jetzt eine Reihe experimentell gewonnener Einsichten in Entstehung und Aufbau des Organismus als „eines in sich geschlossenen Ganzen, bei dem alle Teile sich untereinander in Beziehung finden“ (ALVERDES) und damit in die erbbiologischen Quellen der Konstitutionsgestaltung. Die konstitutionsbiologisch besonders bedeutsame Quintessenz dieser allgemein-genetischen Tatsachen ist diejenige, daß das Genom keine Summe isolierter Gene darstellt (MORGAN, JOHANNSEN, KÜHN u. a.). „Es kann gar nichts Mißverständlicheres geben, als wenn man, wozu eine rein morphologische Chromosomanschauung leicht verführt, den Organismus als ein reines Aggregat von Anlagen ansieht, die Merkmale haben nicht additive, sondern konstitutive Eigenschaften“ (K. SPIRO).

Allerdings werden wir uns stets darüber im klaren sein müssen, daß das letzte Ziel jeder Konstitutionsforschung, die analytische Beurteilung der Konstitution eines Einzelmenschen, immer nur auf individualpathologischem bzw. individualbiologischem Wege möglich sein wird. Dieser Weg besteht in der zergliedernden Aufbaubetrachtung der betreffenden Einzelperson im Sinne erbbiologischer Strukturanalyse; Ziele und Methoden einer derartigen Forschungsrichtung habe ich früher eingehend geschildert (1934 und 1939). Im übrigen muß wegen weiterer Fragen aus der Humangenetik auf die besonderen Hand- und Lehrbücher verwiesen werden (GÜTT, JUST, v. VERSCHUER u. a.).

b) Umwelt¹.

Genau wie in genetisch-mendelistischer Beziehung macht der Mensch selbstverständlich auch in seiner Umweltbeeinflussbarkeit (Modifikabilität) keine Ausnahme von den sonstigen Lebewesen, speziell den Tieren. „Wie sehr die Faktoren der Umwelt auf die Gestaltung des Tierkörpers von Einfluß sind, weiß der Tierzüchter aus der alltäglichen Erfahrung“, schreibt NACHTSHEIM 1940 und belegt diese Feststellung mit zahlreichen Beispielen, die den Einfluß von Ernährung und sonstigen Zuchtbedingungen veranschaulichen. Im ganzen gesehen ist allerdings, wie A. KÜHN (1934) betont, die Modifikabilität des Menschen gegenüber derjenigen mancher Tiere relativ gering. Der Autor meint hier allerdings vorwiegend jene gewaltigen Abänderungen des gewöhnlichen Rassetyps wie beispielsweise die ernährungsbedingte Entstehung einer Bienenkönigin.

¹ Vgl. auch die eingehenden Darstellungen von R. MICHELS über den „Einfluß des Milieus auf die Person“ (1929) und F. GIESE über „die kosmischen Einflüsse auf die Person“ (1929).

Wir haben beim Menschen nach v. PFAUNDLER (1931), auf dessen Ausführungen verwiesen sei, eine pränatale, natale und postnatale Exposition zu unterscheiden. E. FISCHER hat die Vermutung geäußert, daß die den *Fetus* während „sensibler Perioden“ treffenden Einwirkungen besonders starke und nachhaltige Änderungen seiner Konstitution bewirken. Schlagende Beweise für die Einwirkung intrauteriner Schädigungen sind jene enormen Diskordanzgrade bei EZ mit der Entwicklung eines Foetus papyraceus nur bei einem Partner.

Bei der sog. *Frucht- bzw. Keimschädigung* durch toxische, infektiöse und sonstige Noxen, die den Fetus bzw. schon die Keimzellen der Erzeuger treffen, handelt es sich um ein äußerst problematisches Gebiet (Näheres bei BORCHARDT 1930, S. 90—98, der den Dingen noch äußerst unkritisch gegenüber steht und bei ECKHARDT 1940, S. 165f.). Bezüglich der Keimzellenschädigung durch Alkoholismus haben die experimentellen Untersuchungen, die von P. HERTWIG neuerdings (1940) zusammenfassend besprochen wurden, zu keinem positiven Ergebnis geführt, insofern sich zeigte, „daß bisher eine mutationsauslösende Wirkung des Alkohols und damit die Entstehung neuer Erbkrankheiten durch Alkoholmißbrauch nicht nachgewiesen wurde“. Dem entsprechen die verwertbaren Ergebnisse genealogischer Untersuchungen in Trinkerfamilien (M. BLEULER, BRUGGER, PANSE, POHLISCH u. a.). Es handelt sich dabei weniger um die uns hier nur sekundär interessierende Frage der Mutationsauslösung als um die der phänotypischen Fruchtschädigung. Die Untersuchungen von Autoren, welche eine solche Schädigung nachgewiesen haben wollen, halten methodischer Kritik nicht stand, wie E. SCHOLZ auf meine Veranlassung an den Arbeiten GABRIELS gezeigt hat. MEGGENDORFER kommt in der neuesten zusammenfassenden Darstellung dieser Fragen zum Ergebnis, „daß bisher kein Beweis für die Neuentstehung von krankhaften und minderwertigen Erbanlagen durch dauernden Alkoholmißbrauch vorliegt“ und — wie ergänzend hinzugefügt sei — auch kein Beweis für eine phänotypische (Frucht-) Schädigung der Trinkerinder, oder mit anderen Worten für eine ungünstige Beeinflussung ihrer Konstitution durch den elterlichen Alkoholismus. M. STAEMMLER hat vor kurzem die Beziehungen zwischen „Keimdrüsen und Umwelt“ auf breiter Grundlage unter vorwiegend histologischen Gesichtspunkten kritisch besprochen (1943).

Auch elterlicher Morphinismus führt zu keiner Keim- bzw. Fruchtschädigung (POHLISCH 1934).

Ebenso negativ sind die Ergebnisse kritischer Untersuchungen hinsichtlich der „Keim- bzw. Fruchtschädigung“ durch elterliche *Syphilis*, sofern man darunter die Entstehung einer unterwertigen Konstitution bzw. sogar eine Mutationsauslösung versteht und sich nicht auf die erhöhte Sterblichkeit von Syphilitikerkindern beschränkt. Diese ist zweifellos gegeben, wie etwa folgende vergleichende Untersuchung von CURTIUS, SCHLOTTER und SCHOLZ zeigt:

Die gleichen Autoren konnten dagegen bei gründlichen vergleichenden Untersuchungen, unter Berücksichtigung der notwendigen statistischen Kautelen, „keine Anhaltspunkte für die Annahme einer allgemein-degenerativen syphilitischen Keimschädigung gewinnen“. Auf alle Anomalien, von denen behauptet wurde, daß sie auf

elterliche Syphilis zurückzuführen seien, kann hier nicht eingegangen werden. Nur der Schwachsinn sei erwähnt, bei dessen Entstehung, im Gegensatz zu

Tabelle 4.

Auf 100 überlebende Jährlinge kommen			
	Tabes- nachkommen in %	Paralytiker- nachkommen in %	Durch- schnitt in %
Totgeburten. .	5,3	6,7	3,3
Unter 1 Jahr Verstorbene .	20,4	33,5	9,9

vielseitigen Behauptungen, die angeborene Syphilis nur eine ganz untergeordnete Rolle spielt (STREICHER, KELLNER, CLEMENZ, BRÜCKNER, RAUTENBERG, HÜBNER, SPITZER, PLAUT, CURTIUS-SCHLOTTER-SCHOLZ; hier die Zitate, ferner BRUGGER, HECKER, JUDA, PLEGER, zit. bei BRUGGER¹).

Zusammenfassend ist festzustellen, daß toxische und infektiöse Einwirkungen auf den Fetus zwar zu einer erhöhten Sterblichkeit der Kinder führen können (Syphilis), daß aber weder eine Erbänderung, noch eine unklare „degenerative“, phänotypische Konstitutionsänderung der lebend Geborenen nachweisbar ist. Die heute relativ seltene Lues congenita ist eine intrauterin erworbene Infektionskrankheit, die sich wesensmäßig nicht von der extrauterin erworbenen Syphilis unterscheidet und wie diese und jede andere Infektionskrankheit auch dauernde Konstitutionsänderungen bewirken kann; auf diese Dinge kommen wir weiter unten noch zurück (S. 40, 43).

Unter den *natalen Umweltschäden* besitzt die Frühgeburt besondere Bedeutung wie vor allem YLPPÖ (1919) und sein Schüler BRANDER festgestellt haben. Daß es sich bei der „Frühgeburtenkonstitution“ (DOXIADES) um einen Dauerschaden handelt, zeigen Befunde von SCHIÖTZ und SUNDE, die bei rund 64% von 8—14jährigen Frühgeborenen ein unternormales Körpergewicht, bei rund 59% eine unternormale Körperlänge feststellen konnten (zit. nach BRANDER 1938). Daß das Untergewicht mit der Frühgeburt zusammenhängt, geht besonders aus Zwillingsuntersuchungen hervor, die gezeigt haben, daß der bei der Geburt kleinere EZ-Partner auffallend häufig auch in späteren Jahren in seiner Körpergröße zurückbleibt. Der untergewichtige EZ-Partner scheint nicht selten auch anfälliger, z. B. für Rachitis, akute Infektionen usw. und soll öfters auch intellektuell unterwertig sein (Näheres bei BRANDER).

Postnatale Konstitutionsänderungen werden hauptsächlich durch Klima, Ernährung, die Art der Betätigung und durch Erkrankungen bewirkt.

Klimatische Faktoren wirken sich bekanntlich in den verschiedensten Richtungen konstitutionsändernd aus; erwähnt seien hier nur das Absinken des Grundumsatzes bei Europäern in den Tropen (DE ALMEIDA), gleichsinnige Beobachtungen in China (KILBORN und BENEDICT), die Vorverlegung der Menarche auf das 10.—11. Lebensjahr bei europäischen Mädchen in den Tropen (GROBER), ferner „der Verlust der Resistenz gegen Erkältungskrankheiten im Tropenklima“ (nach GROTE 1921). Des weiteren sind hier die jahreszeitlichen Resistenzschwankungen des Menschen zu nennen (vgl. FR. E. KOCH, W. AMELUNG u. a.).

Die modifizierende Einwirkung der *Ernährung* beginnt wohl schon im Mutterleibe, erreicht aber hier bekanntlich niemals jene Ausmaße wie während des postnatalen Lebens. „Das Wachstum des Kindes wird durch schlechte Nahrung nicht gehemmt, die Frucht deckt ihr Wachstum aus dem Leibesbestand der Mutter“ (M. RUBNER 1930). Die Abhängigkeit der Säuglingskonstitution von der Ernährung ist allgemein bekannt. LEDERER hat diese Fragen vom pädiatrisch-konstitutionspathologischen Standpunkt aus sehr eingehend erörtert (S. 83ff.). ULLRICH meint:

„In kaum einem anderen Kapitel der Krankheitslehre erfordert die Prognose und Therapie in jedem Einzelfall so eingehende Berücksichtigung konstitutioneller Faktoren als bei den Ernährungsstörungen des Säuglings.“

Im Verlauf neuerer Untersuchungen über das Spätschicksal von Pädatrikern kommt LANGE-COSACK in Übereinstimmung mit BLÜHDORN und LOHMANN „zum Ergebnis, daß sich eine nachteilige Einwirkung der chronischen Ernährungsstörung im Säuglingsalter auf die spätere körperliche Entwicklung nicht feststellen läßt“. Relativ viele, nämlich 19,3% seiner Probanden, waren schwachsinnig, was sich jedoch nur zum Teil unmittelbar auf die durchgemachte

¹ BRUGGER: Handbuch der Erbbiologie, V/2, S. 706/707.

Pädatrophie zurückführen ließ. Auch das spätere Kindesalter ist noch durch eine erhebliche Tropholabilität ausgezeichnet, die bei länger anhaltenden Schäden zu erheblichen Konstitutionsänderungen mit Verschlechterung der Dispositionslage, vor allem hinsichtlich der Infektionsresistenz, führen kann. Dies zeigen besonders eindrucksvoll vergleichende Untersuchungen von Anstaltskindern wie sie Z. ERIKSON an der v. PFAUNDLERSchen Klinik durchgeführt hat. Zu entsprechenden Beobachtungen bei Erwachsenen hat die Hungerblockade Deutschlands während des Weltkrieges geführt (Näheres bei F. KRAUS 1925). In seinen, auf bestimmte Gewebsarten gerichteten Untersuchungen konnte PEISER zeigen, „in wie weitgehendem Maße die Funktion des chromaffinen Gewebes unter der Wirkung der Kriegs- und Nachkriegszeit gelitten hat und wie mangelhafte Ernährung auf die Nebennierenrinde wirkt, zeigt der Lipoidschwund mit seinem höchsten Grade bei der sog. Ödemkrankheit“ (HART 1923). SCHÖNHOLZ berichtete über die starke Zunahme von Wehenschwäche und atonischen Geburtsblutungen infolge der Hungerblockade des Weltkrieges und der Nachkriegszeit. Welch bedeutenden Einfluß der seiner Zeit führende Ernährungsphysiologe M. RUBNER der Ernährung für die Konstitutionsgestaltung zuerkannte, geht daraus hervor, daß er dieser Frage eine besondere Schrift gewidmet hat. Er kommt dabei zu dem Schluß, daß Nahrungsänderung nicht nur eine Abänderung des Intermediärstoffwechsels, „sondern eine Umgestaltung der ganzen Persönlichkeit“ hervorrufen kann.

„Die Ernährung kann also häufiger als man denkt zur Ursache abnormer Dauererscheinungen des Menschen werden, die leicht, manchmal auch erst nach längerer Zeit, reparabel werden, also unter der Erscheinung einer veränderten Konstitution uns entgegnetreten. Sie braucht nicht eine grob anatomisch nachweisbare Veränderung zu sein, sondern kann anscheinend nur funktionell in die Erscheinung treten und auf geänderte Reizbarkeit in gesteigertem oder dämpfendem Sinne zurückzuführen sein“ (RUBNER).

Es ist demnach kein Wunder, wenn sich RUBNER als überzeugter Anhänger eines phänotypisch orientierten Konstitutionsbegriffes bekannt hat (vgl. S. 13).

Neuerdings hat R. ABDERHALDEN „die Abhängigkeit der Reaktionsweise des Organismus von der Art der aufgenommenen Nahrung“ zusammenfassend besprochen und gezeigt, „daß die Art der Ernährung, d. h. ihre Zusammensetzung, die Reaktionsweise des Organismus gegenüber irgendwelchen exogenen Einwirkungen, seien sie nun toxischer, medikamentöser, physikalischer oder sonstiger Art, in tiefgehender Weise beeinflusst. Je nach dem Verhältnis, in dem die Nahrungstoffe, Eiweiß, Fett, Kohlehydrate, die einzelnen Mineralstoffe, die Vitamine sowie noch unbekannte Verbindungen in der Kost enthalten sind, reagiert der Körper auf denselben Reiz in ganz verschiedener Weise“. R. ABDERHALDEN will auch die Zunahme vieler Krankheiten in letzter Zeit, jahreszeitliche und örtliche Schwankungen der Morbidität usw. im wesentlichen auf Ernährungsverhältnisse zurückführen. Daß man sich aber auch auf diesem Gebiete vor Überspannungen eines Prinzips zu hüten hat, zeigen etwa die zum mindesten fragwürdigen Angaben v. HANSEMANNs, daß die Darmlänge der Deutschen durch die reichliche Pflanzennahrung der letzten Jahrzehnte um einige Zentimeter zugenommen habe (zit. nach HABERLAND 1921), konnte doch APOSTOLAKIS zeigen, daß die „Länge des Darmes durchaus nicht mit der bekannten allgemeinen Regel übereinstimmt, nach der die Länge des gesamten Darmes hauptsächlich von der Art der Ernährung“, insbesondere vorwiegend pflanzlicher Ernährung abhängt.

Den extremsten Standpunkt in der Bewertung von Ernährungsfaktoren für die Konstitutionsgestaltung nimmt KATASE ein, der aus Tierversuchen den Schluß zieht, „daß die Hauptsache der Entstehung abnormer Konstitutionen beim Menschen in der Aufnahme von unharmonisch zusammengesetzter Nahrung zu sehen ist und daher erworbener Natur sein muß.“ Weder die experimentellen Befunde noch die sonstigen Erörterungen KATASEs sind geeignet, diese kühne

These zu stützen. Von den letzteren sei nur die irrtümliche Behauptung genannt, daß Konstitutionsabwegigkeiten bei freilebenden Tieren nicht vorkämen (zu erinnern ist dagegen an Albinismus, Dackelbeinigkeit bei Feldhasen, Angorahaar bei Wildkaninchen¹), ferner die höchstens durch ein großes Zahlenmaterial zu beweisende, in sich unwahrscheinliche Angabe, daß auf dem Lande erzeugte Kinder eines Elternpaares eine andere Konstitution haben sollen, als die später in der Großstadt erzeugten Kinder.

Auch auf dem Gebiete akuter Ernährungsstörungen muß stets das erbkonstitutionelle Moment gebührend berücksichtigt werden, wie z. B. aus den Untersuchungen LANGE-COSACKS über Pädatrie hervorgeht. Er berichtet (1939, S. 58f.) von 2 Mädchen, die beide „bei zuverlässiger Pflege und bei quantitativ und qualitativ einwandfreier künstlicher Ernährung atrophisch geworden sind“. Die „Familienanamnese gibt den Schlüssel zu dem klinischen Bild, das bei den beiden verwandten Kindern (Basen, Ref.) recht ähnlich ist“. Nur die gleichmäßige Berücksichtigung der erblichen und peristatischen Faktoren kann vor ätiologisch einseitiger Betrachtungsweise schützen.

Die Einwirkungen des *Berufs* auf die menschliche Konstitution kommen unter anderem in der bekanntlich sehr verschiedenen Morbidität und Mortalität verschiedener Berufsgruppen zum Ausdruck. Ich erinnere an die konstitutionsverschlechternde Einwirkung solcher Berufe, die mit einem Überangebot calorisch hochwertiger Nahrung und oft auch von Alkohol verbunden sind (Bäcker, Metzger, Köche, Gastwirte usw., vgl. die Beispiele S. 57 und 64), an die Folgen dauernder Allergeneinwirkung (Bäcker- und Fellfärberasthma usw.). Die Prägung von Habitus, Psychomotorik und psychischem Wesen durch den Beruf hat v. EICKSTEDT anschaulich geschildert (1938, S. 100f.).

Am wichtigsten für die Konstitutions-, besonders die Habitusgestaltung, dürften die Entwicklungsjahre sein; man hat hier unterschieden zwischen „Reizberufen“ (Bauarbeiter, Gärtner, Schmied usw.), die konstitutionsfördernd und „Reizmangelberufen“ (Kaufmann, Friseur, Schuhmacher usw.), die umgekehrt wirksam sind (L. SCHMIDT). Morphogenetische oder besser morphoplastische Einwirkungen dieser Art dürfen aber nicht überschätzt werden. BURKHARDT kommt bei gründlichen konstitutions-anatomischen Untersuchungen zum Ergebnis, „daß Beruf und Stand nicht die entscheidende Rolle“ bei der Habitusgestaltung spielen. Dem entsprechen auch die Ergebnisse von LEHMANN und SZAKALL, die mit Hilfe anthropometrischer und funktioneller Messungen die körperliche Entwicklung von Lehrlingen aus verschiedenen Berufsgruppen verfolgten. Sie fanden, daß der „Grundtypus erbbedingt“ ist und demgegenüber die modifizierenden Einflüsse des Berufes stark in den Hintergrund treten.

Am eindrucksvollsten tritt uns die Beeinflussung des Körperbaus durch Leibesübungen entgegen, wie A. ARNOLD nachweisen konnte. Als Hauptergebnis seiner Untersuchungen stellt er fest, „daß auch der erwachsene junge Körper durch planmäßige, mannigfache Leibesübungen im günstigen Sinne weitgehend beeinflußt werden kann, indem die Breiten- und Umfangsentwicklung erheblich gesteigert wird. Besonders stark ist, ähnlich wie bei den Jugendlichen, der Wachstumsreiz für Schulterbreite und Brustumfang.“ In der folgenden Tabelle ist zu sehen, daß die Verteilung der Habitustypen unter Turnlehrern vor und nach Durchführung eines Ausbildungsganges große Verschiedenheiten im Sinne körperlicher Ertüchtigung aufweist. Inwieweit es sich hier tatsächlich nur um die Veränderung der Körperbauproportionen und nicht ebenso sehr um Änderungen des Ernährungszustandes handelt, bleibe dahingestellt. Die Einwirkung der sportlichen Durchbildung auf die Konstitution ist jedenfalls sichergestellt.

¹ Die beiden letztgenannten Beispiele verdanke ich Herrn Prof. NACHTSHEIM.

Tabelle 5. Habitus und Leibesübungen (nach A. ARNOLD).

	Leptosome in %	Muskuläre in %	Pykniker in %	Gesamt- prozentzahl der reinen Typen in %
Turnlehrer A zu Beginn des Lehrgangs	2,76	31,04	1,38	35,18
„ A am Ende „ „	—	52,41	0,69	53,10
„ B zu Beginn „ „	2,97	30,20	0,99	34,16
„ B am Ende „ „	0,99	50,50	0,50	51,99

Neuerdings hat GERLACH interessante Untersuchungsergebnisse über die weitgehende Einwirkung des Heeresdienstes auf die Körperformung mitgeteilt.

Der Wehrdienst ist nach GERLACH „der wichtigste und nachhaltigste (peristatische) Reiz, der den jungen Mann trifft.“ Im einzelnen ergab sich, daß nicht die Körpergröße, wohl aber das Gewicht stark beeinflußt wird; das letztere nimmt bei Leptosomen zu, bei Eurysomen ab. Diese Gewichtsabnahme wird aber zum Teil durch Vermehrung des Muskel- und Knochengewebes wieder ausgeglichen. Die Gewichtszunahme der Leptosomen soll bedingt sein „durch Vermehrung des leistungssteigernden Muskel- und Knochengewebes bei gleichzeitiger Abnahme des hemmenden Körperfettes“. Der Brustumfang wächst, der Bauchumfang nimmt ab. Die Muskulatur — gemessen am Wadenumfang — nimmt zu. Die Vitalkapazität steigt im allgemeinen wesentlich an. KAUF- und ROHRER-Index steigen bei den Leptosomen an, bei den Eurysomen fallen sie ab.

„Alles was an Milieueinflüssen, an Krankheiten und Schädigungen, Infektionen und Vergiftungen an den Menschen herantritt, erwirbt ihm Zustandsänderungen, Änderungen seiner Reagibilität, arbeitet an seiner Konstitution. Bei jedem Auftreten krankhafter Erscheinungen ist die Konstitution beteiligt, und mit dieser Erkrankung ändert sich möglicherweise wieder die Konstitution“ (RICH. KOCH).

Wollte man diese Seite exogener Konstitutionsänderung anschneiden, so müßte demnach hier die ganze Pathologie zur Sprache kommen. Ich beschränke mich darauf, einige besonders markante Beispiele pathologischer Konstitutionsänderungen in Erinnerung zu bringen, wie die psychophysische

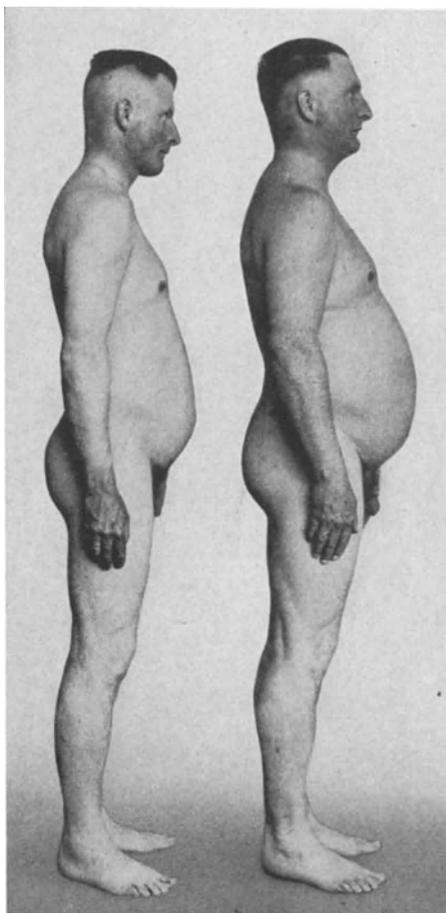


Abb. 3. Eineiige Zwillinge. Starker Unterschied des Ernährungszustandes. Der tabische Zwilling wiegt fast 15 kg weniger als sein Bruder¹.

¹ Für Anfertigung der Photos, zahlreiche Messungen und sonstige Hilfe bin ich meiner früheren technischen Assistentin Frau BRIGITTE KOCH, sowie meiner jetzigen technischen Assistentin Fräulein CHRISTA HENSEL zu herzlichem Dank verpflichtet. Fräulein CHARLOTTE BICKMEIER unterstützte mich in dankenswerter Weise beim Lesen der Korrekturen.

Umwälzung bei Postencephalitikern, oder nach Kastration (vgl. S. 243), die in erstaunlicher Weise reparablen Veränderungen bei erworbenem Myxödem (vgl. Abb. 4—9), den Abbau und unter Umständen die weitgehende Restitution (Malaria-akur) der Gesamtpersönlichkeit beim Paralytiker. Allerdings gibt es auch hier wieder problematische Zusammenhänge, z. B. die angebliche Umstimmung der Reaktionsweise des Gesamtorganismus durch orale Herdinfekte (NETTER).

Als Beispiel eines wohl im wesentlichen krankheitsbedingten Konstitutionsunterschiedes bei eineigenen Zwillingen diene folgende Beobachtung (Abb. 3). Der Tabiker (E.) wiegt fast 15 kg weniger als der gesunde, bzw. vielleicht auch rudimentär tabische Zwillingbruder.

Hochgradige Ähnlichkeit in bezug auf die Kopfhare (Ansatz, Form, Dichte, Farbe — beide SCHULTZ Nr. 5), die Körperbehaarung, Form und Farbe der Augenbrauen und Wimpern, Bartwuchs, Irisfarbe (SCHULTZ Nr. 1a bei beiden), Iriszeichnung, Sommersprossen (bei beiden besonders im Nacken), Pigmentnaevi (bei beiden kaum vorhanden), fehlende Keratosis pilaris, Form von Tragus, Antitragus, Incisura intertragica (bei beiden 30°, spitz zulaufend), Helix, Ohr läppchen, Gesamtform des Ohres, Größe (bei beiden 5,5 cm) und Form des Mundes, der Lippen (bei beiden vorstehende Oberlippe), Form des Kinns, der Zunge (bei beiden Medianfurche), des Genitales, der Fingerlinien:

Tabelle 6.

	Ind.- quantitativer Wert	Variabilitäts- breite	Radiale Differenz	Ulnare Differenz	Individueller Formindex	
					nach BONNEVIE	nach GEIPEL
H.	17,5	4—30	26	12	89,1	96,5
E.	18,8	4—30	26	11	99,7	105,5

Beide Blutgruppe A.

Bei H. rechts in der Peripherie temporal alter chorioiditischer Herd¹.

Bei E. beiderseits sehr ausgedehnte alte chorioretinitische Veränderungen. Bei beiden chronische Entzündungen der Nasen Nebenhöhlen, bei H. aber bedeutend stärker (eitriges

Tabelle 7.

	Körper- größe	Gewicht	Brust- umfang	Ernährungs- zustand
H.	165	76,4	97/190	reichlich
E.	164	61,5	88/81	dürftig

Sekret in beiden Nasenseiten, deutliche Polypenbildung, Verlegung der Nasenatmung) als bei E. (Muschelschleimhaut beiderseits etwas polypös verdickt).

H. machte mehrmals Go. und einmal Ulcus molle, keine sichere Lues durch. Da er aber längere Zeit in den Tropen und sexuell rege tätig

war, besteht auch bei ihm trotz negativer Seroreaktionen die Möglichkeit einer durchgemachten Lues. Beide Pupillen sind entrundet, unvollständige reflektorische Pupillenstarre beiderseits.

E. erwarb eine Lues und machte bisher 4 Kuren durch. Er klagte seit dem 34. Lebensjahr über rheumatische Schmerzen in der Gesäß-Oberschenkelgegend. Es besteht bei ihm eine deutliche Tabes dorsalis: Beide Pupillen entrundet, Miosis, LR fehlt vollständig. CR beiderseits (+). Leichte Innenohrschwerhörigkeit beiderseits. Vestibularis bei beiden intakt². Völliges Fehlen der PSR und ASR, mäßige Hypotonie der Beine, geringe Ataxie bei KHV. Romberg: Schwanken: Deutliche Sensibilitätsstörungen, Hypästhesie für Berührung, Schmerz und Temperatur, besonders an Unterschenkeln und Füßen. Ausgesprochene Störung des Lagesinnes in den Zehen, angedeutete Schwellenlabilität ebenda und Störung des Zahlenschreibens. Blut: Wa.R. ∅, Kahn ++, MKR. ++.

Die Umwandlung der psychophysischen Gesamtkonstitution im Gefolge von Myxödembehandlung zeigen folgende Beispiele (Abb. 4—9).

Umgekehrt ergibt die folgende, auch für Konstitutionsdiagnose, Konstitutionstherapie und endokrine Genese des Kümmerwuchses aufschlußreiche Beobachtung, daß mit Einsetzen der Thyreoidinbehandlung zwar auch ein prompter Erfolg eintrat (Abb. 10a und 10b), daß aber die schwere, endokrin bedingte

¹ Die Augenbefunde verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. Dr. VOGEL-SANG, Berlin.

² Die otologischen Befunde verdanke ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Professor Dr. BARTH, H.N.O.-Klinik der Charité.



Abb. 4. 44jährige Frau. Myxödem. Befund am 19. 9. 40: Gesicht gequollen, Nasolabialfalten verstrichen. Starke Müdigkeit und psychomotorische Verlangsamung, Frösteln. Gewicht 81,3 kg, Puls um 55. G.U.—28%. Typisches Myxödem-Ekg. (Vgl. Abb. 6.)



Abb. 5. Dieselbe Kranke wie Abb. 4. Befund am 14. 1. 41 nach Schilddrüsenbehandlung: Subjektives Wohlbefinden. Gesichtsschwellung verschwunden. Gewicht 78,4 kg, Puls 72. G.U. + 5,3%. Ekg normal. (Vgl. Abb. 7.)

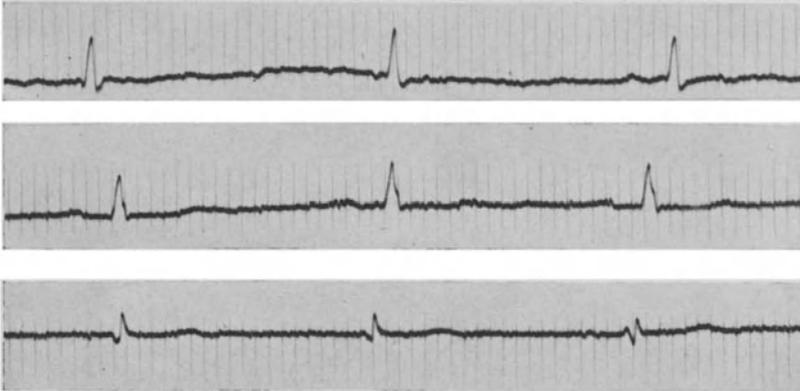


Abb. 6. Typisches Myxödem-Ekg: Niederspannung, Abflachung von T. (Vgl. Abb. 4, 5, 7.)

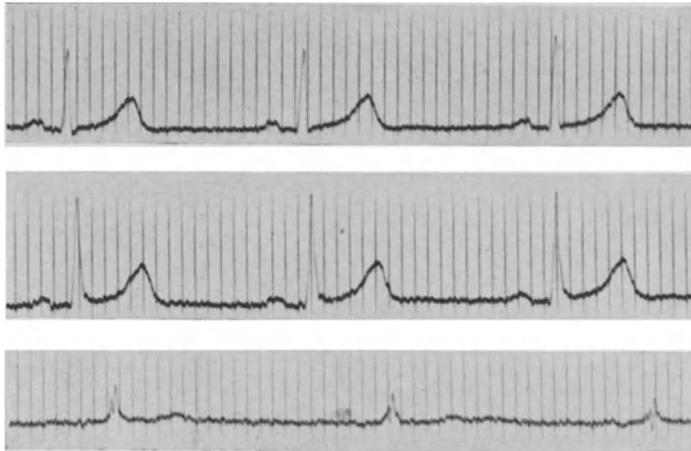


Abb. 7. Vgl. Abb. 6. Ekg der gleichen Kranken nach Schilddrüsenbehandlung. Normale Spannung. Gut ausgebildete T-Zacken.

Entwicklungshemmung nur sehr unvollständig beeinflusst werden konnte, weil die Behandlung zu spät einsetzte: der mit etwa 1 Jahr in Rückgang der



a



b

Abb. 8 a und b. 30jährige Frau. Myxödem. Befund 12. 3. 42: Gequollenes Gesicht, besonders Lippen und Lider. Trockene Haut, rauhe Stimme. Puls 65—70. G.U. —16,7%. Hartnäckige Obstipation, Frieren.



a



b

Abb. 9 a und b. Dieselbe Kranke wie Abb. 8 a und 8 b nach Schilddrüsenbehandlung (am 6. 6. 42). Keine Schwellungen. G.U. +15,6%. Puls 84. Wohlbefinden.

psychischen und motorischen Leistungen (Verlust des schon erlernten Gehens usw.), sowie Verschlechterung des Allgemeinbefindens (Appetitlosigkeit usw.)

zum Ausdruck kommende Hypothyreoidismus war erst vom dritten Arzt richtig erkannt worden. Die irreparable, auf das zu späte Einsetzen der Hormontherapie zurückzuführende Entwicklungshemmung äußert sich in Kleinwuchs, infantilem Thoraxbau (fast fehlende Taille), fehlenden Menses und Debilität (Abb. 11).



Abb. 10 a. Kindliches Myxödem. 2 $\frac{1}{2}$ -jähriges Mädchen, vor der Behandlung mit Thyreoidin.



Abb. 10 b. Dasselbe Kind 14 Tage nach Behandlungsbeginn. (Vgl. Abb. 10a sowie 11 und 12.)

Im folgenden Beispiel handelt es sich um die fortschreitende Konstitutionsverschlechterung im Sinne zunehmenden physischen und psychischen Persönlichkeitsverfalles: Alfred Gr., geboren 1888, Schlächter (Abb. 13a—c).
Zunächst eine vergleichende Tabelle der Maße:

Tabelle 8.

	28. 6. 1938	4. 6. 1940	8. 2. 1943
Körpergröße	163,0	161,0	153,1
Gewicht	73,9	68,3	64,5
Höhe des oberen Brustbeinrandes	136,0	135,0	126,4
Symphysenhöhe	82,7	78,2	73,1
Schulterbreite	37,0	36,5	37,0
Dist. crist.	31,5	28,0	28,0
Hüftumfang	95,0	87,0	91,0
Mittlerer Thoraxumfang	99,0	94,0	97,0
Schädelbreite	15,0	—	15,4
Schädellänge	18,0	—	18,4

1908 akute Polyarthrits rheumatica (Krankenblatt!). 1908 Schanker. Mehrere Sublimaturen (Krankenblatt).

1915 im Felde Ohnmachtsanfall. Lazarett: Refl. Pupillenstarre. Anisokorie. Silbestolpern. Mäßige Demenz. Diagnose: Paralyse (Krankenblatt). 1916 Entlassung.

Seit 1929 fortlaufend in Beobachtung der I. Med. Poliklinik. Trinker (Trinkerheilstätte ohne wesentlichen Erfolg). Haltlos. Verwahrlöst. In Nachkriegszeit Malaria- und Pyrifere-

kuren. Später (1932) erneute Erregungszustände mit Bedrohung der Frau wegen paranoider Eifersuchtsideen. Glaubt sich im Felde, sieht Franzosen, kommandiert. Erneut

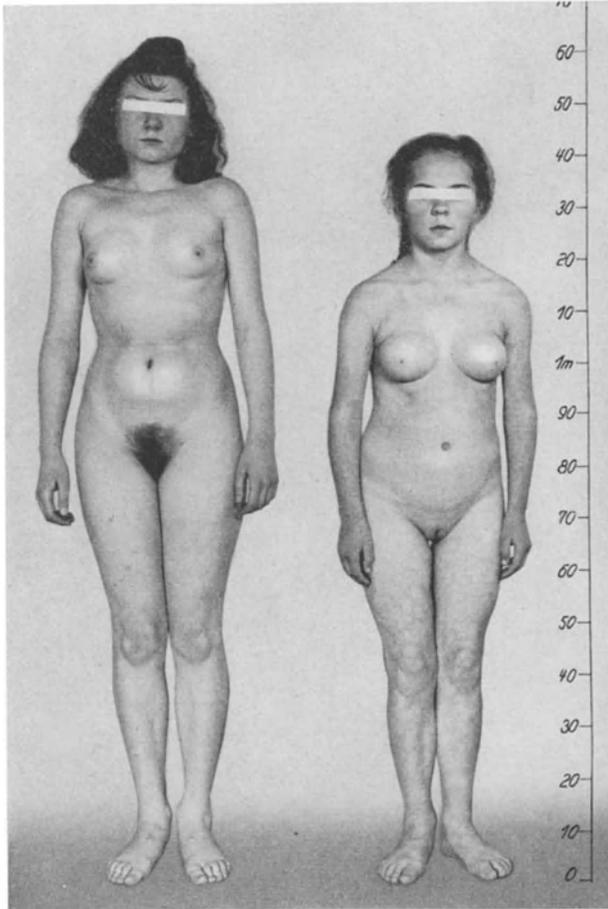
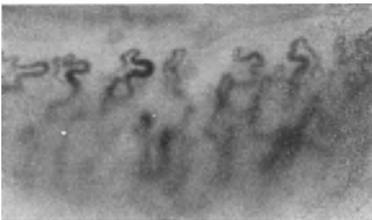


Abb. 11. Kümmerwuchs als Folge kindlichen Myxödems. 14 $\frac{1}{2}$ jährig. Körpergröße 143 cm. (Vgl. Abb. 10a und b.)



a



b

Abb. 12a und b. „Archikapilläre Hemmung“ bei dem 14 $\frac{1}{2}$ jährigen Mädchen (Abb. 11) als Folge kindlichen Myxödems. (Vgl. Abb. 10a und b.)

psychiatrische Heilanstalt: zeitlich nicht, örtlich leidlich orientiert. Merkfähigkeit mäßig gestört. Silbenstolpern. Keine wesentliche Intelligenzstörung.

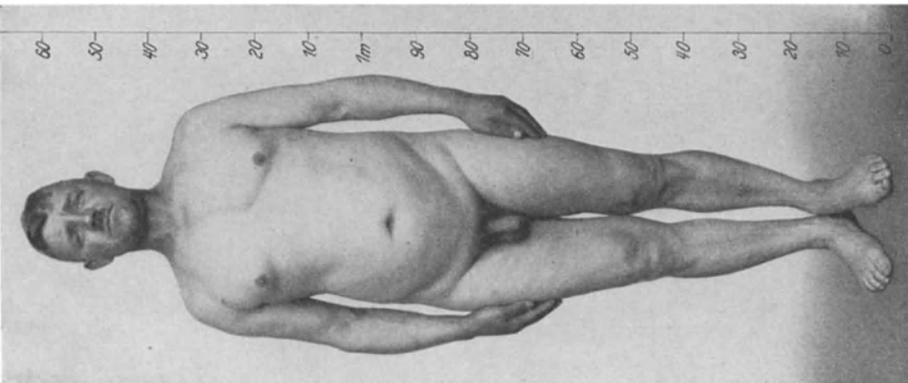


Abb. 13 (1938).

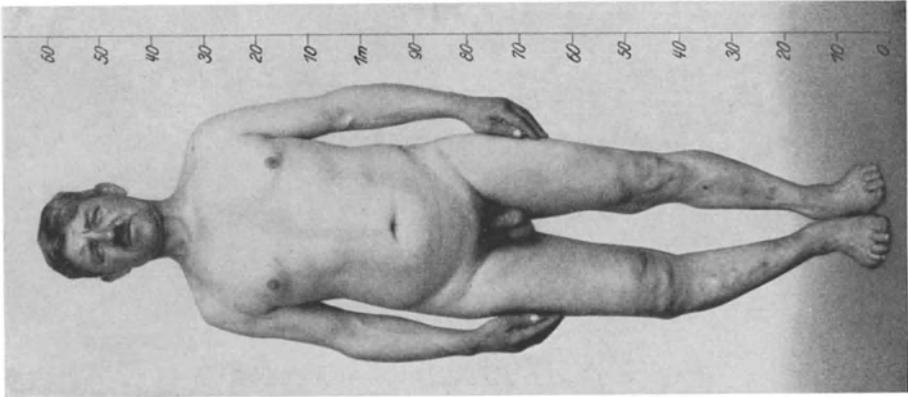


Abb. 14 (1940).

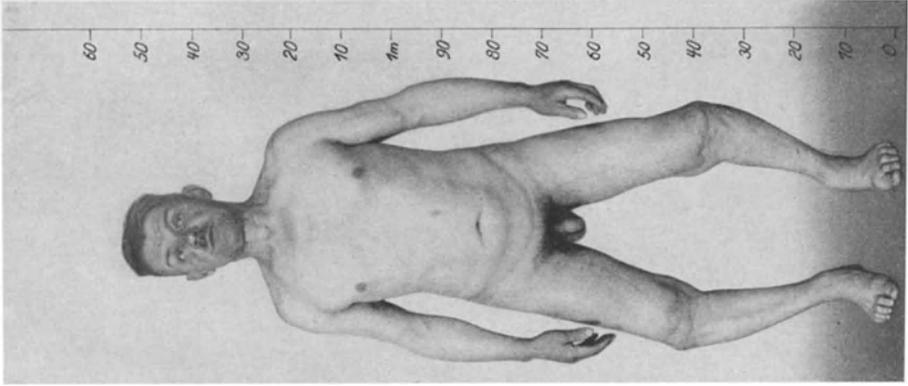


Abb. 15 (1943).

Abb. 13—15. Fortschreitende Konstitutionsverschlechterung bei mangelhaft ausgeheilter Tabo-Paralyse mit schwerer Arthropathie der Kniegelenke. Habitusumwandlung, Kachexie.

Auf Malariakur subj. gebessert. Ausgesprochene Tabes mit Anisokorie, refl. Pupillenstarre, Reflex-, Sensibilitäts-, Blasen-, Potenzstörungen, Magenkrise. Liquor (1935) ohne größeren Befund. Erhebliche Aortitis luica (Aneurysma?). Anginöse Zustände. Wiederholt schlaganfallartige Erscheinungen. Seit 1932 allmählich zunehmende schwere Arthropathie, erst des rechten, dann auch des linken Knies (Abb. 13b und c). Doppelseitiger Schienenhülsenapparat. Patient nimmt trotz ausreichender Ernährung (Beruf!) zunehmend an Gewicht, Kraft und Leistungsfähigkeit ab. Auch psychisch wird er auffälliger ohne grobe Störung. Die schon vorher vermerkte Distanzlosigkeit und plumpe Vertraulichkeit nimmt zu. Die häuslichen Schwierigkeiten steigern sich mehr und mehr. Noch jetzt aber beruflich tätig. *Beurteilung: Zunehmender körperlicher und seelischer Persönlichkeitsverfall bei Tabo-Paralytiker mit schwerer, schnell fortschreitender Arthropathie.*

Auf sonstige Ursachen peristatischer Konstitutionsänderung wie soziale Einflüsse, Überanstrengungen, körperliche und seelische Traumen, Vergiftungen, Erkältungsschäden usw. kann im Rahmen dieser kurzen Übersicht nicht mehr eingegangen werden.

Es muß jedoch noch darauf hingewiesen werden, daß eine reinliche Scheidung der einzelnen peristatischen Momente häufig nicht gelingt, zumal da, wo man zur Gewinnung exakter, fehlerkritisch gesicherter Zahlen massenstatistische Methoden anwendet. Auf diesem Wege hat besonders v. VERSCHUER wertvolle Ergebnisse erzielt durch Vergleich unausgelesener Reihen von EZ und ZZ. Dabei konnte er den ja auch schon aus klinischen Beobachtungen wahrscheinlichen Nachweis erbringen, daß verschiedene Habitusmerkmale eine verschiedene starke Modifikabilität besitzen. Sehr anschaulich zeigt dies der Vergleich der Variationskurven von Körpergröße und Körpergewicht von EZ:

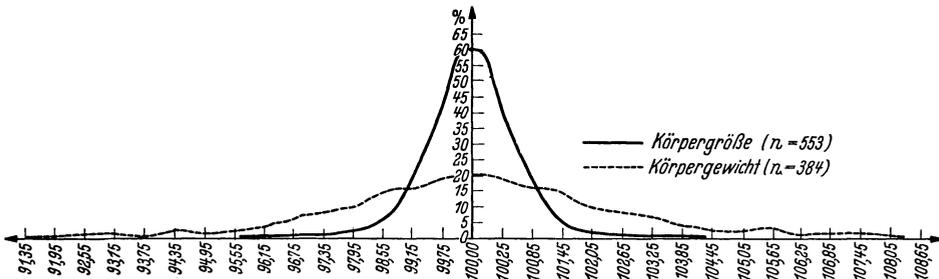


Abb. 16. Variationskurven von Körpergröße und -gewicht bei EZ. (Nach v. VERSCHUER.)

„Die beiden Kurven sind Variationskurven aller eineiigen Zwillingsindividuen, nur sind die Körpergrößen und -gewichte nicht als absolute Masse genommen, sondern jedesmal in Prozent des mittleren Wertes des betreffenden Zwillingspaares umgerechnet worden. Die Zwillingspaare (n = Anzahl derselben) wurden nach der Größe des Unterschiedes in Variationsklassen eingeteilt; die Häufigkeit dieser Variationsklassen ist für 100 Zwillingspaare angegeben. Die Zwillingspaare, von welchen beide Paarlinge die gleiche Größe und das gleiche Gewicht haben, befinden sich in der Variationsklasse 0 (Mittel = Gipfel der Kurve). Je größer der Unterschied zwischen den Paarlingen ist, desto weiter entfernt von der Mittellinie kommt das betreffende Zwillingspaar zu liegen. Aus dem Verlauf der Kurven sieht man deutlich, daß die Körpergröße wenig (peristatisch) variiert: die Mehrzahl aller Paare liegt nahe der Nulllinie, größere Differenzen sind sehr selten — während das Körpergewicht stark variiert: größere Unterschiede sind eine ziemlich häufige Erscheinung“ (v. VERSCHUER).

Fassen wir die vorstehend skizzierten Tatsachen zusammen, so sehen wir unsere frühere Feststellung (S. 12f.) bestätigt, daß das Konstitutionsprinzip nur dann fruchtbar erforscht werden kann, wenn die Umwelt mit genau der gleichen Gründlichkeit berücksichtigt wird wie die erbliche Veranlagung. Genom und Peristase schaffen den Phänotyp und sind demnach auch in gleicher Weise verantwortlich für den die Sonderprägung des Menschen bestimmenden Teil des Phänotyps, die Konstitution. Das Wort des HIPPOKRATES: „Die Konstitution ist nur einmal da, sie kann nicht umlernen oder sich ändern“ können wir, im Gegensatz zu früheren Autoren, nicht mehr als Grundlage unserer Konstitutionsauffassung anerkennen.

B. Erscheinungsformen und Typologie der Konstitution.

Wenn im folgenden die Erscheinungsformen der Konstitution dargestellt werden sollen, so muß ganz kurz an einiges Grundsätzliche erinnert werden, das bereits im allgemeinen Teil zur Sprache kam. Die Zerlegung des Organismus in Eigenschaftsgruppen widerspricht naturgemäß seinem Ganzheitscharakter (S. 17f.). Aus methodischen Gründen ist aber ein derartiges analytisches Vorgehen unerlässlich, wenn die Darstellung nicht in feuilletonistische Phrasen ableiten soll, wie das manche neueren Veröffentlichungen über Konstitutionsfragen gezeigt haben. Die analytische Methode darf allerdings niemals den Blick auf das Ganze verlieren, mit anderen Worten, sie muß korrelationsbiologisch unterbaut sein. Die Ansätze zu einer Betrachtung der Gesamtkonstitution werden am Schlusse zusammenfassend besprochen werden (S. 285). Voller Widersprüche ist die Zweiteilung des Stoffes in ein morphologisches und ein physiologisches Gebiet, da es sich ja tatsächlich nur um fiktive Grenzbeziehungen handelt (vgl. S. 8). Wir werden auch hier versuchen, die zahllosen Wechselbeziehungen zu berücksichtigen.

Schließlich ist für die Darstellung einer speziellen Konstitutionslehre von entscheidender Bedeutung jene oben (S. 7) eingehend erörterte Gegenüberstellung der Erforschung der Individualkonstitution und des Konstitutionstyps.

Wenn oben ausgeführt wurde, warum wir mit der überwiegenden Mehrzahl aller Forscher in jenem das entscheidende Hauptziel der Konstitutionslehre erblicken (S. 7/8), so zeigt doch die systematische Schilderung der speziellen Konstitutionslehre deutlich, daß wir uns diesem Ziel nur nach gründlichster Behandlung der Typologie annähern können. Es ist schlechterdings unmöglich, die individuelle Variabilität dadurch wiederzugeben, daß man in biographischer Form die Konstitutionsanalyse zahlloser Einzelindividuen aneinanderreihet. Vielmehr werden wir zunächst und hauptsächlich typische Reaktions- und Gestaltungsweisen von *Individuengruppen* darzustellen haben, deren Kenntnis uns dann dazu befähigen soll, die Besonderheiten der Einzelperson zu verstehen. Durch kasuistische Beispiele wird diese Gegensätzlichkeit und gleichzeitige wechselseitige Bezogenheit von Typus und Individuum veranschaulicht werden.

1. Morphologie der Konstitution.

a) Normale Varianten des Gesamtorganismus.

α) Mikroskopische Befunde.

Wenn es auch naheliegend erscheinen könnte, die morphologische Konstitutionsanalyse cellularbiologisch zu begründen — nach LUBOSCH „offenbart sich das Individuelle bereits in den Mikroproportionen der Gewebszellen“ —, so ist dieser Weg meines Wissens doch nur ganz vereinzelt beschriftet worden. v. D. MALSBURG hat versucht, mit Hilfe der Bestimmung von Größe und Form der Zellen bzw. der Kernplasmarelation Arten, Rassen und Individuen als grob-, zart- und feinzellig zu unterscheiden. Als Ziel schwebte ihm vor, auf diesem Wege zu einer Beurteilung der Gesamtkonstitution zu gelangen. Nach dem Bericht SELAHATTINS, eines Schülers von KRONACHER, hat dieser Weg jedoch zu keinem brauchbaren Ergebnis geführt.

β) Makroskopische Befunde: Der Körperbau.

Allgemeines. Geschichtliches. Für viele älteren Autoren waren Konstitution und Habitus identische Begriffe. Heute begegnen wir in manchen konstitutionspathologisch interessierten klinischen Kreisen einer weitgehenden Abkehr von der Habitusdiagnostik (JAHN, BICKENBACH u. a.) und der Behauptung, daß in erster Linie subjektive und objektive Leistungsfähigkeit sowie funktionelles Verhalten für die Beurteilung der Konstitution entscheidend seien, während dem Körperbau nur eine untergeordnete Bedeutung zukomme. Auch ältere Internisten wie MARTIUS und F. v. MÜLLER haben sich gleichsinnig geäußert. All

diese Forscher kamen allerdings zu ihrer Anschauung ohne eigene planmäßige anthropometrisch-korrelationsbiologische Studien, vielmehr nur auf Grund klinischer Eindrücke. „Daß die anthropometrische Methodik in der Konstitutions-



Abb. 17. Idol der Schwindsucht (links) und Idol der Brustbeklemmung (rechts) bei brasilianischen Indianern. (Aus MEYER-STEINEGG und SÜDHOFF: Geschichte der Medizin. Jena 1922.)

forschung an Geltung verloren hat, kommt in einigen neueren Schriften allgemein zum Ausdruck. W. JAENSCH hat in seinen Untersuchungen zur Konstitutionsmedizin auf Anthropometrie verzichtet. Er läßt dem Intuitiven die alleinige Entscheidung bei derartigen Beobachtungen“ (L. BURKHARDT 1939).

Aus unseren obigen Erörterungen über die Bewertung von Form und Funktion (S. 8) und über das ganzheitliche Gefüge des Organismus (S. 17f.) geht schon hervor, daß die Konstitutionsbeurteilung Morphologie und Physiologie gleichermaßen berücksichtigen muß. Die individuelle Verfassung eines Menschen ist selbstverständlich niemals mit seiner Körperbaubeschreibung erschöpfend geschildert, diese liefert uns aber den festen Ausgangspunkt und die beste Möglichkeit massenstatistischer Typenbegründung. Es sei nur daran erinnert, daß eine der bedeutendsten Schöpfungen der heutigen Konstitutionslehre, das KRETSCHMER-

sche psychophysische System, auf dem Grundpfeiler der Habitusdiagnostik errichtet wurde. Dies war nur möglich, weil Größe und Proportionen des Körpers, die Modellierung der Körperoberfläche, Fett- und Wassergehalt des Integuments,



Abb. 18. Astheniker und Pykniker in der Karikatur.

Behaarung, Durchblutung u. v. a. m. ein getreuer Spiegel der Vorgänge sind, die sich im Gesamtorganismus abspielen, was ja auch in der oft ausschlaggebenden Bedeutung der Habitusbeurteilung für die Blutdrüsendiagnostik zum Ausdruck kommt.

Aber auch auf sonstigen Gebieten der erbbiologisch fundierten Konstitutionsforschung ist die Habitusdiagnostik von

entscheidender Bedeutung. Der klinisch erfahrene Konstitutionsforscher kann auf den ersten Blick aus dem Gesamthabitus zahlreiche charakteristische Syndrome diagnostizieren, wie später (S. 306) an verschiedenen Beispielen gezeigt wird.

Eine Kritik an der einseitigen Habitusüberbewertung, der wir — neben entsprechender Unterschätzung des Erbmomentes — in neuerer Zeit noch bei

BERNH. ASCHNER und TH. BRUGSCH begegnen, war aber zweifellos nötig¹. Auch Anthropologen wie E. v. EICKSTEDT, haben sich in diesem Sinne ausgesprochen und JUL. BAUER betont sehr richtig, daß die Habitusdiagnostik nur einen kleinen Teil der Konstitutionslehre darstelle.

Zahllose Kontroversen sind darauf zurückzuführen, daß die Habustypen „bei den verschiedenen Beschreibern oft stark interferieren“ (M. v. PFAUNDLER), daß „die Deutung der Typen dem subjektiven Ermessen weitesten Spielraum läßt“ (L. BORCHARDT), vor allem insofern, als atypische Formen in unbiologischem Schematismus in Systeme eingezwängt wurden, deren Berechtigung teilweise noch nicht einmal erwiesen war.

Als allgemein anerkannte Haupttatsache kann heute gelten, daß zwei polare Grundtypen existieren, der lange schmale Habitus (Längstyp, Longitypus) auf der einen, der kurze, breite Habitus (Quertyp, Brachytypus) auf der anderen Seite. Die beiden Typen sind dem Naturvolk wie dem zeitgenössischen Karikaturisten gleich bekannt, wie die Abb. 17 und 18 zeigen sollen.

Häufig wurde den beiden genannten Typen noch ein mittlerer, oft als muskulär oder normal gekennzeichnete Übergangstyp beigeordnet. v. ROHDEN hat diese Verhältnisse in einer historischen Tabelle (S. 50) übersichtlich zusammengestellt.

Die Tabelle ist in mehrfacher Hinsicht lehrreich. Sie zeigt zunächst, daß nur ein verhältnismäßig kleiner Teil der Autoren unvoreingenommen an das Studium der Körperbautypologie herangegangen ist, wie z. B. die unter Nr. 10, 14, 18, 20 und 26 Genannten. Diese sahen ihre Aufgabe lediglich darin, kurze, klare Bezeichnungen für die besonderen Proportionsverhältnisse des menschlichen Körpers zu schaffen. Bei den meisten anderen Verfassern sind dagegen vorgefaßte Anschauungen über die Wechselbeziehungen zwischen Körperbau und Gesamtorganisation für die Wahl ihrer Terminologie, ihr Forschungsprogramm und damit, unvermeidlicher Weise, auch für die Ergebnisse bestimmend gewesen. Diese Anschauungen — GROTE spricht bezeichnend von aprioristischen Synthesen — entstammen teils dem Bereich des Psychologischen (vgl. Nr. 4 und 9), teils dem des Physiologischen (cephaler, cerebraler, digestiver, respiratorischer Ernährungstyp, katabolischer Biotypus, hypotonische Konstitution usw., vgl. Nr. 3, 5, 6, 12, 15, 21). Andere Autoren nehmen von vornherein gesicherte Wechselbeziehungen zwischen Habitus und Krankheitsdisposition als gegeben an, was in Ausdrücken wie Habitus phthisicus, apoplecticus, arthriticus, carcinomatöse Konstitution, Epitheliopathen (!), T-Typ (d. h. Tetanietyp) usw. zum Ausdruck kommt. Ganz verstiegen-hypothetische Bezeichnungen wie die des carnivoren Typs oder der (phylogenetisch gedachten) „Zukunftsform“ tragen ohne weiteres den Stempel der Abwegigkeit. Jedoch auch die vorstehenden korrelations-hypothetischen Typenaufstellungen haben sich größtenteils als unfruchtbar erwiesen, wenn ihnen auch teilweise nicht abgesprochen werden kann, daß sie den Niederschlag alten wertvollen ärztlichen Erfahrungsgutes darstellen.

An eine wissenschaftlich einwandfreie Habustypologie sind folgende Forderungen zu stellen:

1. Die Begründung auf reine Beschreibung. Die Ausschaltung jeder vorgefaßten Bedeutungsinhalte.
2. Die eindeutige Kennzeichnung der reinen oder Grundtypen.
3. Die Eignung der Grundtypen zur Kennzeichnung von Mischformen.

¹ Noch 1942 schreibt SALTJKOW in einer auch sonst durchaus abwegigen Arbeit (Z. menschl. Vererbslehre 26), der Konstitutionsbegriff sei ihm „gleichbedeutend mit demjenigen des Körperbaues“! Die Absurdität eines solchen Standpunktes erhellt ohne weiteres, wenn beispielsweise an klinisch so feststehende Begriffe wie exsudative, allergische und angiospastische Diathese sowie Vagotonie bzw. hyperthyreotische Konstitution erinnert wird.

Tabelle 9. Historische Übersicht über die Methodik der konstitutionellen Typologie (nach v. ROHDEN).

Autoren	I. Schmale Typen	II. Mittlere Typen	III. Breite Typen
1. Alte Inder	Gazellen	Hirschkühe	Elefantenkühe
2. Alte Ärzte seit HIPPOKRATES	Habitus phthisicus	Muskulärer Typ	Habitus apoplecticus
3. HALLÉ (1797), Franzose	Kephaler Typ	Bewegungstyp (Diana)	Abdominaler Typ
4. WALKER (1823), Engländer	Mentaler Typ (Minerva)	Type musculaire	Ernährungstyp (Venus)
5. RESTAN (1826), Franzose	Type cérébral (respiratoire)	Athletische Konstitution (bei CARUS noch nicht von I getrennt)	Type digestiv
6. CARUS (1856), Deutscher	Cerebrale, sensible, asthenische Konstitution	Athletische Konstitution (bei CARUS noch nicht von I getrennt)	Plethorische Konstitution mit bevorzugter Entwicklung der Ernährungsgorgane
7. A. DE GIOVANNI (1877), Italiener	Phthisischer oder langlimiger Habitus	Athletischer oder thorakaler Habitus	Plethorischer oder abdominaler Habitus
8. BENEKE (1878), Deutscher	Skrofulöse, phthisische Konstitution	Normale Konstitution	Carcinomatös-rachitische Konstitution
9. HUTER (1880), Deutscher	Empfindungsnaturell	Bewegungsnaturell	Ernährungsnaturell
10. MANOUVRIER (1902), Franzose	Makroskeler Typ	Mesoskeler Typ	Brachyskeler Typ
11. STILLER (1907), Deutscher	Asthenischer, atonischer Habitus	—	Apoplektischer, arthritischer, hypertonischer Habitus
12. SIGAUD (1908), Franzose	Type respiratoire (cérébral)	Type musculaire	Type digestiv
13. VIOLA (1909), Italiener	Longitypus-mikroplanchnischer Typ	Normotypus-normosplanchnischer Typ	Brachitypus-makroplanchnischer Typ
14. STERN (1912), Deutscher	Hochwuchs	—	Breitwuchs
15. TANDLER (1913), Deutscher	Hypotonische Konstitution	Normaltonische Konstitution	Hypertonische Konstitution
16. BRYANT (1913), Amerikaner	Carnivorer Typ	Normaler Typ	Herbivorer Typ
17. MILLS (1917), Amerikaner	Hypostenisch	Sthenisch	Hypersthenisch
18. BRUGSCH (1918), Deutscher	Engbrüstig	Normalbrüstig	Weitbrüstig
19. BAUER (1919), Deutscher	Asthenischer Habitus	—	Arthritischer Habitus
20. KRETSCHMER (1921), Deutscher	Leptosom	Athletisch	Pyknisch
21. PENDE (1922), Italiener	Katabolischer, hypovegetativer Biotypus	—	Anabolischer, hypervegetativer Biotypus
22. HELLPACH (1922), Deutscher	Fränkisches Gesicht	—	Schwäbisches Gesicht
23. DAVENPORT (1923), Amerikaner	Slender biotype (schlank, dünn)	Medium biotype	Fleshy biotype (dick, fett)
24. STOCKARD (1923), Amerikaner	Längstyp, linearer Typ	—	Quertyp, lateraler Typ
25. BEAN (1923), Amerikaner	Hyperantomorpher Typ (Epitheliopathen)	—	Meso-ontomorpher Typ (Meso-dermopathen)
26. ASCHNER (1924), Deutscher	Schmale Individuen	Mittlere Individuen	Breite Individuen
27. MATHES (1924), Deutscher	Zukunftstform	—	Jugendform
28. JAENSCH (1924), Deutscher	T-Typ (tetanoid)	—	B-Typ (basedowoid)
29. MACAULIFFE (1925)	Type plat	—	Type rond
30. FRIEDENTHAL (1925), Deutscher	Hirtentypus	Jägertypus	Bauerntypus
31. WEIDENREICH (1927), Deutscher	Leptosom	—	Euryosom
32. BOUNAK (Russ)	Stenoplastischer Typ	Mesoplastischer Typ	Euryplastischer Typ
33. GALANT (1927), Russe	Stenosome Gruppe	Mesosome Gruppe	Megalosome Gruppe
34. RAUTMANN (1928), Deutscher	Hypostenisch oder leptosom	Mesostenisch oder mesosom	Hypersthenisch oder pyknosom

4. Die Möglichkeit ideal proportionierte „Normale“ in einer Sondergruppe unterzubringen.

5. Die Eignung der Grund- und Mischtypen zu anthropometrischer und massenstatistischer Bearbeitung.

6. Die Nachweisbarkeit der Grundtypen bei verschiedenen Rassen.

Sehen wir uns die Typologien der Tabelle v. ROHDENS daraufhin an, inwieweit sie den aufgestellten Forderungen entsprechen, so müssen die meisten Systeme ausscheiden, da sie, wie oben erörtert, der ersten und wichtigsten unserer Bedingungen nicht entsprechen. Trotzdem sollen die SIGAUD-Typen — die ja, wie die Tabelle zeigt, tatsächlich auf RESTAN zurückgehen, der offenbar seinerseits auf der alten, nach FERVERS, vorplatonischen Typisierung in Schädel-, Brust- und Bauchmenschen fußt — kurz besprochen werden, da sie merkwürdigerweise bis in die jüngste Zeit in Hand- und Lehrbüchern einen breiten Raum einnehmen. Die RESTAN-SIGAUD-Typen sind in ihrer naiven Terminologie ein Schulbeispiel für die Unbrauchbarkeit aprioristischer Systeme. Die Beziehungen des „cerebralen“ Typs zum Gehirn bzw. zu einer besonders hohen psychiatrisch-neurologischen Krankheitsanfälligkeit sind durchaus unbewiesen, ebenso wie die des „respiratorischen“ Typs zu Lungenkrankheiten und des „digestiven Typs“ zu Verdauungskrankheiten.

„Die Vorwegnahme der klinischen Bindung des morphologischen Typs liegt bei diesem System zu sehr auf der Hand, als daß man es als leitendes Prinzip zur Aufklärung somatologischer Fragen in der Pathogenese brauchen könnte“ (L. R. GROTE).

Die SIGAUD-Typen erfüllen weiterhin in keiner Weise die oben aufgestellten Forderungen 2 und 5. Der cerebrale Typ mit besonders entwickelter Stirngegend¹, der respiratorische Typ mit besonders entwickeltem Mittelgesicht und der digestive Typ mit besonders entwickeltem Untergesicht, das sind keine eindeutig klar erkennbaren Kennzeichnungen, die jedem geschulten Beobachter nach einiger Übung die Diagnose der Grundtypen gestatteten, auch wenn man die weiteren, von SIGAUD und seinen Schülern angegebenen Kriterien mit heranzieht. Wie sich z. B. die Rumpfform des Cerebralen (grazil gebauter schwächerer Körper) von der des Respiratorikers (langer, magerer Brustkorb mit spitzem Rippenwinkel) unterscheiden lassen soll, bleibt unklar.

Aus derartigen Gründen haben sich mit Recht verschiedene kritische Autoren gegen die Verwertbarkeit der SIGAUD-Typen ausgesprochen (BRUGSCH, GIGON, F. v. MÜLLER, RAUTMANN, v. ROHDEN, WEIDENREICH u. a.).

Auf die Beziehungen der SIGAUD-Typen zu den KRETSCHMER-Typen soll hier nicht näher eingegangen werden (vgl. dazu CATSCH 1941, S. 101). Nur dies sei bemerkt, daß der Typus muscularis nicht mit dem klassischen Athletiker identifiziert werden darf, wie ein Blick auf die folgende Abb. 19 und auf einen klassischen Athletiker (Abb. 42, 43a, 120) sofort zeigt.

Die Verwaschenheit und mangelnde Präzision kommt auch in anderen Habitussystemen zum Ausdruck, wie beispielsweise demjenigen von R. STERN (1912). Mit Merkmalen wie „plumpen Schlüsselbeinen, flachem und breitem Sternum, ganz leichtem Fettansatz, ziemlich stark erektiler Mamille, etwas stärkerer Muskelbildung“ usw. läßt sich praktisch nichts anfangen, wie CURTIUS, SCHLOTTER und SCHOLZ im Rahmen einer eingehenden Kritik R. STERNs genauer auseinandergesetzt haben.

Für die Habitustypisierung sind am wichtigsten die Proportionen des Skelets, vor allem die wechselseitigen Verhältnisse von Rumpf, Gliedern, Schulter-Hüftbreite und Brustumfang; die Formverhältnisse des Kopfes scheinen uns weniger charakteristisch, jedenfalls halten wir nicht, wie HANHART (1924) meint, „Kopfform und Physiognomie“ für die „wichtigsten Kriterien“ der Diagnose des Pyknikers. Um diesen Eindruck objektiv nachzuprüfen, verglichen wir die

¹ Als Beispiel eines „cerebralen“ Typs diene Abb. 116, S. 146.

in den 3 anthropologischen Normen (von vorne, Profil, Halbprofil) aufgenommenen Kopfaufnahmen von 138 Erwachsenen (91 ♂, 47 ♀) mit der am nackten Körper gestellten Diagnose des Gesamthabitus. Die nach den KRETSCHMERSchen Gesichtspunkten (breite Schildform des Gesichts beim Pykniker, Winkelprofil beim Leptosomen, derber Hochkopf beim Athletiker usw.) gestellte Habitusdiagnose aus der Kopf- und Gesichtsform stimmte in 97 Fällen (70,3%) mit derjenigen aus dem Gesamthabitus überein, in 41 Fällen (29,6%) dagegen nicht.

FRIEDEMANN sowie J. ZENNECK wollen mehr oder weniger gesetzmäßige Beziehungen zwischen Gesamthabitus und Handbau festgestellt haben, während SALTJKOW der Hand- und Fußform für die Habitusdiagnostik keine wesentliche

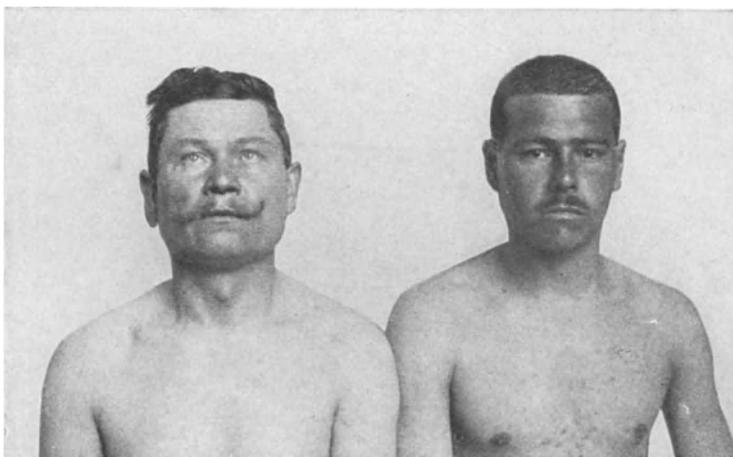


Abb. 19. SIGAUDS „digestiver“ Typ (links) und „muskulärer“ Typ. (Nach J. BAUER.)

Bedeutung zuerkennt. In zweiter Linie sind für die Körperbaudiagnose Lipophilie des Unterhautgewebes, Muskelrelief und sonstige Weichteilmerkmale, Behaarung usw. zu berücksichtigen.

Gewisse Einzelmerkmale, auf die von manchen Autoren großer Wert gelegt wird, wie der Abstand der inneren Augenwinkel, die Dimensionen der Fingernägel und der Mundhöhle (DRAPER), die Beschaffenheit des Fingernagelgliedes (STRANSKY), die *Costa decima fluctuans* (nach STILLER charakteristisch für den Habitus asthenicus), bogenförmig verlaufende Augenbrauen und große Ohrmuscheln (nach J. BAUER bei SIGAUDS Typus cerebralis) u. v. a. sind teils wieder zu uncharakteristisch, teils in ihren Beziehungen zum Gesamthabitus oder zu einer besonderen Morbidität ihrer Träger noch zu unerforscht, um wesentliche praktische Bedeutung zu besitzen.

„Wenn irgendwo, so gilt in der Körperbaulehre die allgemeine diagnostische Regel, nicht das Einzelsymptom zu pressen, sondern den Blick immer auf das Gesamtbild zu richten“ (KRETSCHMER).

Von allen Habitusssystemen erfreut sich dasjenige KRETSCHMERS der weitesten Anwendung und das mit gutem Recht. *Die Grundtypen* KRETSCHMERS, der Astheniker, der Pykniker (früher Arthritiker bzw. Apoplektiker) und der Athletiker, sind zwar nicht neu. KRETSCHMER gebührt aber das Verdienst, die Typenschilderung besonders sorgfältig und folgerichtig durchgeführt, sie von manchen jener oben genannten aprioristischen Attribute befreit und eine große Zahl späterer Autoren zur Nachprüfung (und damit meist auch Bestätigung) angeregt zu haben. Es war ferner sehr zweckmäßig, daß KRETSCHMER von dem ausgesprochenen Astheniker, der als pathologische Variante bezeichnet werden muß

(vgl. unten S. 102 f.), den noch dem Normbereich angehörigen Schlankwüchsigen (Leptosomen) abgegrenzt hat.

Vor der Schilderung der KRETSCHMER-Typen müssen einige kurze Bemerkungen über die **Methodik der Typendiagnose** eingeschaltet werden. Zu eingehenderem Studium sei auf die Monographien und sonstigen Arbeiten von MARTIN, v. ROHDEN, PLATTNER und v. EICKSTEDT, sowie auf eine unsere eigenen Erfahrungen umfassende Veröffentlichung von CATSCH verwiesen.

Als vor etwa 20 Jahren kurz nacheinander BRUGSCH und KRETSCHMER ihre Körperbaustudien veröffentlichten, wurde viel darüber diskutiert, ob die Habitusdiagnose in vorwiegend intuitiv-künstlerischer Weise auf den visuellen Gesamteindruck oder auf indexmäßig ausgewertete Anthropometrie zu begründen sei. Es steht fest, daß zunächst der Gesamteindruck entscheidet und, daß es, allerdings nur nach sorgfältiger Anleitung und Übung, bei reinen Typen und auch bei einem erheblichen Teil der Mischfälle gelingt, auf diesem Wege zu einer klaren Diagnose zu kommen. Trotzdem muß der visuelle Gesamteindruck durch Messungen ergänzt werden, weil man erst auf diesem Wege zu Zahlen gelangt, die eine massenstatistische Bearbeitung gestatten und die es bei den zahlreichen atypischen Übergangsfällen ermöglichen, die visuelle Diagnose entscheidend zu ergänzen. Auch für die Untersuchung des Erbgangs von Körperbauformen, ihrer Korrelation zu Krankheitsdispositionen (vgl. CATSCH 1941) und funktionellen Befunden sowie für manche anderen Fragestellungen der exakten Körperbauforschung ist die Anthropometrie unentbehrlich, wie wir in Übereinstimmung mit BRUGSCH, BURKHARDT, KRETSCHMER, RAUTMANN, v. ROHDEB, PLATTNER u. v. a. m. im Gegensatz zu J. BAUER (1929) sowie W. JAENSCH (vgl. S. 48) feststellen müssen. Ich möchte vermuten, daß BAUERs negative Stellungnahme teilweise darauf zurückzuführen ist, daß er sich bei eigenen korrelationspathologischen Untersuchungen der, wie wir sahen, durchaus uncharakteristischen und wertlosen, rein visuell erfaßten SIGAUD-Typen bedient hat und deshalb zu fraglichen bzw. durch neuere, exakte Untersuchungen (E. KAUFMANN, CATSCH) meiner Abteilung teilweise widerlegten Folgerungen kam, ganz ebenso wie R. STERN, der seine Untersuchungen über Körperbau und Tabesdisposition ebenfalls mit einem völlig unbrauchbaren, rein visuell arbeitenden Typensystem durchführte (vgl. CURTIUS, SCHLOTTER und SCHOLZ).

„Das Maximum sicherer Empirie erhalten wir nur durch ein inniges Ineinandergreifen metrischer und deskriptiver Methodik in der Typendiagnose“ (KRETSCHMER). „Lebendige Typen müssen beobachtet und dann mit der Zahl, mit der Statistik bewiesen werden“ (v. EICKSTEDT).

Mit Recht wurde — wie schon kurz erwähnt — wiederholt auf die starken Unstimmigkeiten in der visuellen Typendiagnostik verschiedener Autoren hingewiesen. „Was der eine Untersucher leptosom nennt, nennt der andere athletisch, was der eine athletisch nennt, heißt der andere pyknisch“ (HAAG 1937). CATSCH hat diese Fragen unter Beibringung der Zahlen verschiedener Untersucher besprochen. Man muß sich, um dieser Schwierigkeit zu entgehen, mit aller möglichen Exaktheit dem Verfahren v. ROHDENs anschließen, welches auf der Überlegung beruht, „daß maßgebend für die Beurteilung der Häufigkeitsbeziehungen der Konstitutionstypen nur *die* Formen sein können, deren Diagnose nach einheitlichen Gesichtspunkten bei allen Untersuchern erfolgt ist und daher als völlig gesichert angenommen werden kann. Diese Voraussetzung wird aber in den meisten Fällen nur für die primären Grundtypen erfüllt sein. Bei der Diagnose der sekundären und tertiären Formen (d. h. der Mischformen der Grundtypen, Ref.) spielt das subjektive Moment eine zu bedeutende Rolle als daß eine gleichartige Bewertung hier vorausgesetzt werden könnte.“ Gerade bei der Diagnostik dieser Mischformen wird die indexmäßige Auswertung der

anthropometrisch gewonnenen Zahlen wertvolle Dienste leisten. Macht man sich diese vielfältig bewährten Grundsätze v. ROHDENS zu eigen und wirft man einen Blick auf unsere Habitusbilder und Meßtabelle, so werden Behauptungen wie die mancher Skeptiker (ROST-MARCHIONINI, SALLER), daß es keine reinen Körperbauformen gebe, gegenstandslos. Man muß eben nur nicht glauben, jeden Menschen einem der klassischen Grundtypen einordnen zu können.

Über die *Wahl der Hauptmasse* herrscht ziemliche Übereinstimmung. Neben Körpergröße und Nacktgewicht sind Schulterbreite, mittlerer Brustumfang, Höhe des oberen Brustbeinrandes und des oberen Symphysenrandes über dem Boden, Hüftumfang, Beckenbreite die wichtigsten. Bei besonderen Fragestellungen müssen diese Maße durch weitere Messungen ergänzt werden.

Wesentlich umstrittener ist die Bedeutung der zahlreichen *Indices*, die den Körperbau formelmäßig in einer Zahl widerspiegeln sollen. Ohne auf eine Diskussion aller Indices einzugehen, beschränke ich mich hier auf die Angabe derjenigen, die sich uns praktisch bewährt haben. Von grundsätzlicher Bedeutung ist die Einsicht, daß es nicht möglich ist, „die komplizierte Körperbauproblematik auf eine einzige Formel zu bringen“ (v. ROHDEN); dies gilt besonders für die — noch heute vielfach geübte — isolierte Anwendung solcher Indices, die wie der PIGNETSche und der ROHRERSche weitgehend vom gegenwärtigen Ernährungszustand bestimmt werden und deshalb für diesen, nicht aber für die vorwiegend erblich gegebene Statur eines Menschen oder einer Menschengruppe charakteristisch sind. Um den Ausbau einer „mehrdimensionalen“ Indexdiagnostik¹ hat sich besonders PLATTNER mit seinem „Indexspektrum“ verdient gemacht. Diese vergleichende Bewertung mehrerer Indices schafft — in Zusammenhang mit der visuellen Gesamtschau — meist die Möglichkeit zu einer befriedigenden Diagnose zu gelangen.

Wir verwenden — im wesentlichen im Anschluß an PLATTNER — folgende Indices:

1. Brustumfangsymphysenhöhenindex:

$$J = \frac{\text{Brustumfang} \times 100}{\text{Symphysenhöhe}}$$

2. Brustumfangrumpflängenindex:

$$J = \frac{\text{Brustumfang} \times 100}{\text{Rumpflänge}}$$

3. Akromiokristalindex (Schulter-Beckenbreitenindex):

$$J = \frac{\text{Beckenbreite} \times 100}{\text{Schulterbreite}}$$

4. Brustschulterindex nach KRETSCHMER:

$$J = \frac{\text{Schulterbreite} \times 100}{\text{Brustumfang}}$$

5. Körperbauindex nach PLATTNER:

$$J = \frac{\text{Symphysenhöhe} \times 100}{\text{Brustumfang} \times \text{Rumpflänge}} \times 100,$$

Tabelle 10. Indexwerte für die drei primären Habitusformen.

Index		Leptosome	Athletiker	Pykniker
Brustumfangsymphysenhöhenindex .	♂	91 — 103	103 — 119	113 — 135
	♀	90 — 102	102 — 110	113 — 134
Brustumfangrumpflängenindex . . .	♂	155 — 175	180 — 206	182 — 206
	♀	156 — 176	182 — 201	180 — 209
Akromiokristalindex	♂	70 — 83	64 — 74	74 — 84
	♀	74 — 86	64 — 74	78 — 88
Brustschulterindex	♂	42 — 46	41 — 44	36 — 40
	♀	41 — 46	39 — 43	35 — 39
Körperbauindex nach PLATTNER . .	♂	1,8— 2,1	1,6— 1,9	1,3— 1,7
	♀	1,9— 2,2	1,9— 2,1	1,4— 1,7

¹ Das Wort „mehrdimensional“ ist hier im Sinne des Ausdrucks „mehrdimensionale Diagnostik“ (KRETSCHMER) gemeint.

Aus der vorstehenden Tabelle sind die Verteilungen innerhalb der einfachen mittleren Abweichung σ zu entnehmen, wie sie für die drei primären Habitusformen charakteristisch sind (nach CATSCH 1941).

Außerdem haben sich uns folgende Indices bewährt:

6. Proportioneller Brustumfang:

$$J = \frac{\text{Brustumfang} \times 100}{\text{Körpergröße}}$$

Engbrüstige x—50,9
 Normalbrüstige . . . 51—55,9
 Weitbrüstige 56—x

7. Nach PLATTNER (I) das Verhältnis von Brustumfang (a) : Hüftumfang (b) : Symphysenhöhe (c). Für die einzelnen Habitusformen sollen folgende Verhältnisse charakteristisch sein:

Leptosome = a < b < c
 Athletiker = a > b > c
 Pykniker = a > b > c

8. Nach PLATTNER (II) das Verhältnis der Werte:

- a) $\frac{\text{Brustumfang} \times 100}{\text{Rumpflänge}}$
- b) $\frac{\text{Schulterbreite} \times 100}{\text{Rumpflänge}}$
- c) Akromiokristalindex.

Für die einzelnen Habitusformen sollen folgende Verhältnisse charakteristisch sein:

Leptosome = a < b < c
 Athletiker = a > b > c
 Pykniker = a > b < c

Von dem Wert a muß zuvor 100 abgezogen werden, z. B. ist statt 180 80 einzusetzen.

Unter Berücksichtigung der obigen Kritik können auch gegebenenfalls ROHRER- und PIGNET-Index Verwendung finden, zumal CATSCH (1941) zwischen diesen beiden Indices und dem proportionellen Brustumfang einerseits, dem wertvollen Körperbauindex PLATTNERS andererseits eine eindeutige hohe Korrelation errechnen konnte.

9. ROHRER-Index:
 (Körpergewicht in kg, Körpergröße in cm)

$$J = \frac{\text{Körpergewicht} \times 100}{\text{Körpergröße}^3}$$

Leptosome x—1,28
 Athletiker 1,28—1,49
 Pykniker 1,47—x

10. PIGNET-Index:
 (Körpergewicht in kg, Körpergröße in cm)
 $J = \text{Körpergröße} - (\text{Brustumfang} + \text{Körpergewicht})$.

Nach unseren eigenen Befunden gilt:

Leptosome . . . + 10 bis + 60
 Athletiker . . —10 bis + 10
 Pykniker . . . + 1 bis —50

Die relative gute Verwertbarkeit des ROHRER-Index im Vergleich mit beschreibender Körperbaudiagnostik zeigt die folgende Tabelle. Sie bezieht sich auf 994 gesunde Mädchen, die E. HAAS auf meine Veranlassung untersuchte (vgl. S. 87).

Tabelle 11.

ROHRER-Index	Leptosome	Mesosome	Pykniker
0,9—1,0	1	—	—
1,0—1,1	33	—	—
1,1—1,2	121	14	—
1,2—1,3	132	109	—
1,3—1,4	29	201	23
1,4—1,5	2	83	98
1,5—1,6	—	18	67
1,6—1,7	—	—	25
1,7—1,8	—	—	12
1,8—1,9	—	—	6
1,9—2,0	—	—	2

An den unten wiedergegebenen Einzelfällen kann sich der Leser von der Brauchbarkeit des von uns verwendeten Indexspektrums überzeugen.

Neuerdings ist von STÖHR ein metrisches Verfahren angegeben und von CATSCH an Hand eines etwa 600 Personen umfassenden Beobachtungsgutes einer Nachprüfung unterzogen worden. Von der Erfahrung ausgehend, daß zur eindeutigen Kennzeichnung eines

Habitusstyps stets die Verwendung *mehrerer* Indices erforderlich ist, kann jedes Individuum als ein Punkt in einem dreidimensionalen Koordinatensystem gedeutet werden, dessen Koordinaten irgendwelche Indices darstellen sollen. Legt man durch den dreidimensionalen Raum eine schräge Ebene, so gelangt man zu einem sog. „projektiven“ Koordinatensystem (Dreieckskoordinaten) und damit zu einer anschaulicheren Darstellung. Bei Wahl geeigneter entsprechender Indices als Koordinaten ist zu erwarten, daß Individuen mit gleichem bzw.

ähnlichem Verhältnis der drei Indices zueinander, d. h. mit gleicher Körperbauform, typische und voneinander unterschiedliche Flächenbezirke in dem Dreieckskoordinatensystem einnehmen werden. Die Untersuchungen von CATSCH ergaben nun, daß dies tatsächlich der Fall ist, und daß es mit Hilfe des von STÖHR angegebenen Verfahrens möglich ist, die drei primären Habitustypen sowie — erstmalig — die Gruppe der Mesosomen sowohl bei Männern als auch bei Frauen mit praktisch ausreichender Trennschärfe voneinander abzugrenzen (Abb. 20). Im Falle der sekundären Mischfälle gelingt es zwar nicht, sie 100%ig von den übrigen Habitustypen abzugrenzen; das neue Verfahren stellt aber insofern auch hier einen wesentlichen Fortschritt dar, als es zeigt, daß auch den — bisher bei anthropometrischen Untersuchungen nicht genügend berücksichtigten — Mischfällen ein typischer Verteilungsbezirk zukommt. Betreffs Einzelheiten sei auf die Originalarbeiten verwiesen.

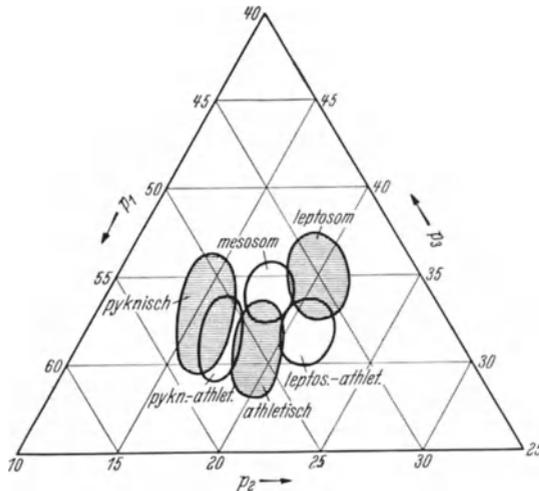


Abb. 20. Verteilung der Habitustypen im Dreieckskoordinatensystem beim Mann nach der Methode von STÖHR. Die einzelnen Koordinaten bedeuten:

$$p_1 = \frac{a_1}{a_1+a_2+a_3} \cdot 100, \quad p_2 = \frac{a_2}{a_1+a_2+a_3} \cdot 100, \quad p_3 = \frac{a_3}{a_1+a_2+a_3} \cdot 100.$$

Die Verteilung ist durch die einfachen Sigmen (σ mittlere Abweichung) wiedergegeben¹. (Nach A. CATSCH 1941.)

PLATTNER II	1 (53) < 69,5 < 78,2	leptosom
PLATTNER-Körperbauindex	1,95	leptosom
ROHRER	1,10	leptosom
Brustumfangsymphysenhöhenindex	95,00	leptosom
Brustschulterindex	45,30	leptosom
Akromiokristalindex	78,20	leptosom-pyknisch
Proportioneller Brustumfang	48,40	engbrüstig
PIGNET-Index	+ 33,50	leptosom

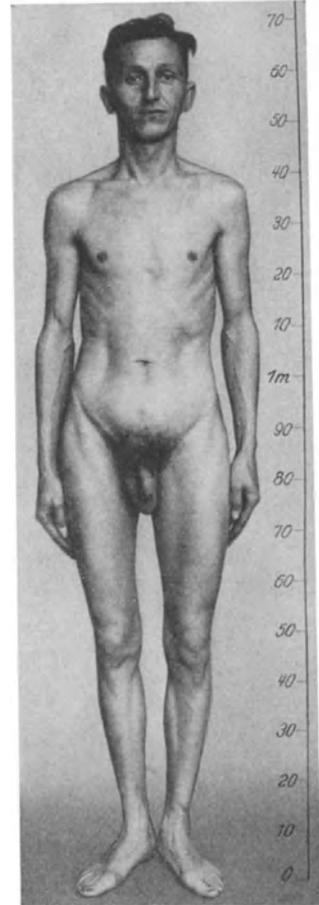


Abb. 21. 40jähriger Leptosomer. Gewicht 53,7 kg, Körpergröße 169,5 cm.

Anschließend sei nun in kurzen Zügen eine beschreibende **Schilderung der KRETSCHMER-Typen** gegeben, wobei wir im wesentlichen der letzten Originalschilderung des Verfassers (1940) folgen werden.

¹ a_1 = Brustumfangsymphysenhöhenindex, a_2 = Brustschulterindex, a_3 = Akromiokristalindex.

Der *Leptosome* ist mager, schlank, mittel-, häufig übermittelgroß — die Leptosomen GERLACH-LÜNEBURGS waren z. B. im Durchschnitt 5 cm größer als die Euryrsomen (Pykniker) —, im Verhältnis zur Körpergröße untergewichtig wegen einer allgemein sehr geringen Fett- und Muskelentwicklung, von schmalem, flachem, langem Thorax mit spitzem Rippenwinkel. Die Glieder sind lang, muskelarm, knochenschlank, der Hals relativ lang und dünn. Das Gesicht zeigt zuweilen die Form des Winkelprofils.

Die ausgesprochene asthenische Variante des leptosomen Körperbaues wird später eingehend besprochen (S. 102).

Der *Pykniker* ist mittelgroß von gedrungener Figur mit kurzem Hals, tiefem, gewölbtem Brustkorb mit breitem Rippenwinkel, mit Neigung zu Fettansatz, besonders am Bauch. Diese Lipophilie kommt meist erst um das 30.—40. Lebensjahr zum Ausdruck. Jugendliche Fettleibige gehören häufiger in das Gebiet der Hypophysenstörungen (*Dystrophia adiposogenitalis*). Die Glieder sind relativ grazil und muskelarm. Im Gegensatz zum Athletiker ist der Thorax walzenförmig.

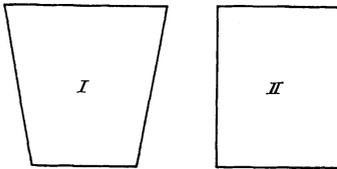


Abb. 22. Rumpfschema des Athletikers (I) und des Pyknikers (II). (Nach v. ROHDEN.)

„Das Verhältnis der mäßigen Schulterbreite zu dem großen Brustumfang wie 36,9:94,5 unterscheidet sich in präziser Weise von den entsprechenden Proportionen des Athletikers, wo die mächtig beherrschende Schulterbreite dem Brustumfang sich unterordnet (39,1:91,7)“ (KRETSCHMER).

Die typische Konfiguration des Pyknikerthorax in Zusammenhang mit dem sekundären Thoraxumbau infolge Zwerchfellhochstandes (Mastfettsucht) zeigt der folgende Patient:

46jähriger Schlächtermeister. Der Leib sei „zu fett und voll“. Öfters Nasenbluten. Sehr schlechter Schlaf. Nykturie. Starke Atemnot beim Treppensteigen. IBt angeblich wenig (?), aber sehr reichlich Fleisch. Ehefrau auch ziemlich dick. Vater Trinker. † 48jährig an Delirium in Nervenlinik, war auch sehr dick (Gewicht 110 kg, Größe etwa 168 cm). Größe 168 cm, Gewicht 93,2 kg, Brustumfang 107 cm. Pyknisch. Fettsucht. Sehr großer Rippenwinkel. — Schon beim Ausziehen dyspnoisch. Leichte Lippencyanose. RR 180/120. Puls 90. Ekg: Deutlicher

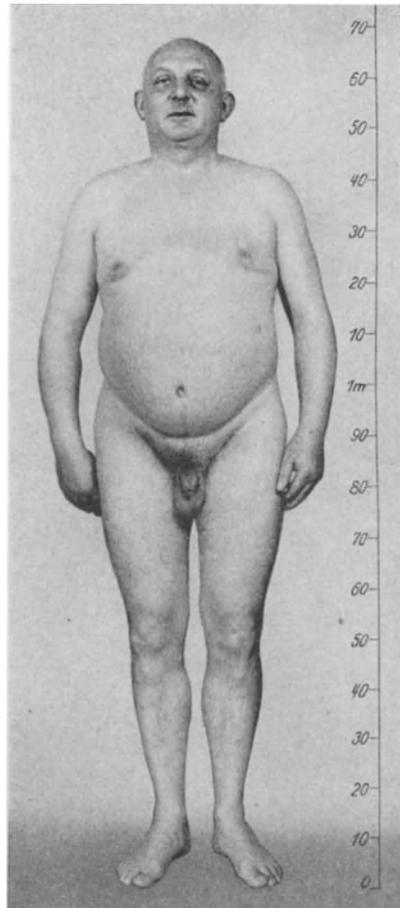


Abb. 23. Pykniker mit Mastfettsucht. Körpergröße 168 cm. (Vgl. Abb. 24.)

Linkstyp ohne sichere Zeichen von Linkshypertrophie. Röntgen. Beiderseits Zwerchfellhochstand. Herz quergelagert aber auch nach links verbreitert, leicht aortenkonfiguriert (Abb. 24). Wa.R. negativ. Urin o. B.

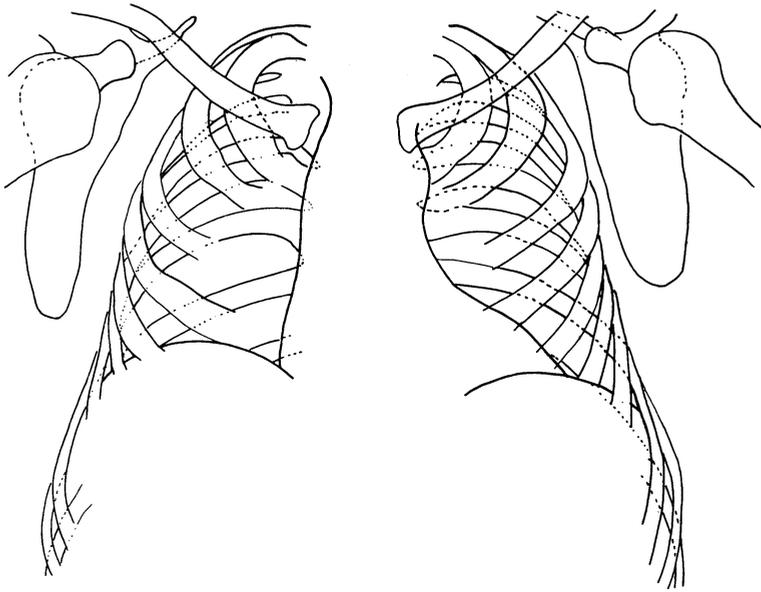


Abb. 24. Pyknikerthorax. Zwerchfellhochstand. Quergelagertes, leicht nach links vergrößertes Herz. (Vgl. Abb. 23.)

Beurteilung: „Plethoriker“. Berufliche Mastfettsucht bei pyknischem Körperbau. Damit zusammenhängende Thorax- und Herzkonfiguration sowie mäßig dekompensierter Hypertonus.

Der nachfolgend abgebildete 60jährige Mann (Abb. 25a u. b) war von jeher untersetzt und rundlich, was das folgende Bild aus dem 22. Lebensjahr zeigt (Abb. 26). Dasselbe geht ferner aus der folgenden Tabelle hervor, die sich auf die Militärakten stützt:

Tabelle 12.

Jahr	Alter	Körpergröße	Körpergewicht	Brustumfang	Proportioneller Brustumfang	ROHRER-Index
1917	42	156,5	61,0	92/88	57,4 = weitbrüstig	1,59 = pyknisch
1926	51	157,0	64,0			1,65 = pyknisch
1927	52	157,0	71,5			1,84 = pyknisch
1935	60	157,0	76	104/100	65,0 = weitbrüstig	1,96 = pyknisch

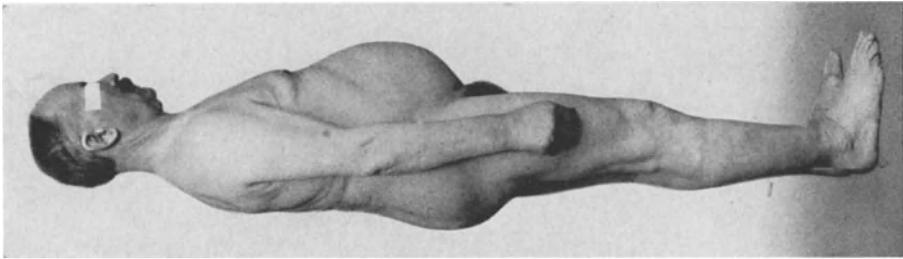
Auch die übrigen Indices vom Jahre 1935 ergeben, entsprechend der Inspektion (Abb. 25a u. b), klar pyknische Werte:

Brustschulterindex	37,2	pyknisch
Akromiokristalindex	89,1	leptosom oder pyknisch
Brustumfangsymphysenhöhenindex	146	pyknisch
Proportioneller Brustumfang . . .	65	weitbrüstig
Plattnerindex	1,19	pyknisch
PLATTNER II	1 (76)	> 65,5 < 89,1 pyknisch
ROHRER	1,96	pyknisch
PIGNET	-0,21	pyknisch

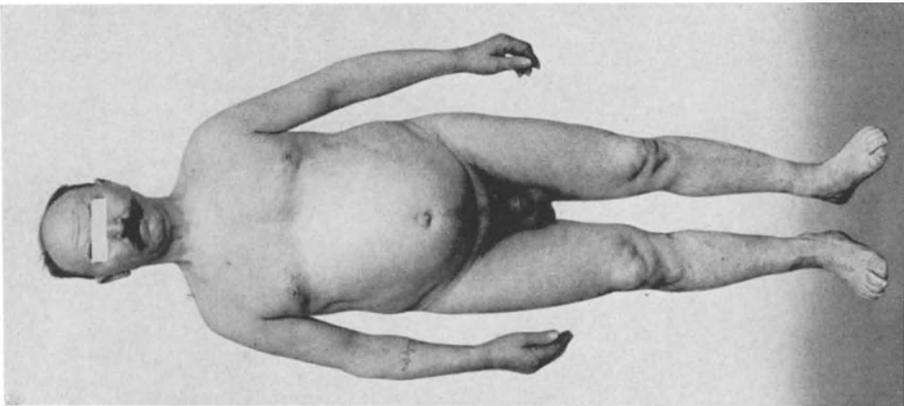
Der Mann leidet an einer leichten stationären Tabes (Näheres bei CURTIUS, SCHLOTTER und SCHOLZ S. 38/39). RR 160/95. Aorta elongiert. Psychisch: jovial, freundlich, gesellig,



Abb. 26.
Derselbe wie in Abb. 25 im Alter von 22 Jahren.



b
Abb. 25 a und b. 60jähriger Fykniker. Körpergröße 157 cm.



a

gemütlich. Das rosenumkränzte Jugendbild symbolisiert die heiter-lebensbejahende Grundstimmung. Hat gerne Bier getrunken.

Weit verbreitet ist der Irrtum, die Diagnose des Pyknikers stütze sich nur auf den Fettansatz. Nach KRETSCHMER ist dagegen der Skelettbau das Bezeichnende, und zwar soll es sich speziell um die Massenverhältnisse des Schädel-, Gesichts- und Handskelets handeln. Für uns hat sich die von KRETSCHMER weiterhin erwähnte „Brust-Schulter-Halsproportion“ wesentlich mehr bewährt.

LEDERER hat darauf hingewiesen, daß schon bei Säuglingen die Habitusdiagnose nicht allein auf den Ernährungszustand gegründet werden dürfe; er bringt Beispiele magerer „Digestiver“ (d. h. Pykniker) und fetter „Cerebraler“ (d. h. Leptosomer).

Unter Berücksichtigung der vorgenannten Bauprinzipien läßt sich mittels der deskriptiven und der messenden Methodik der pyknische Körperbau häufig schon bei Jugendlichen erkennen, die noch keinerlei durch

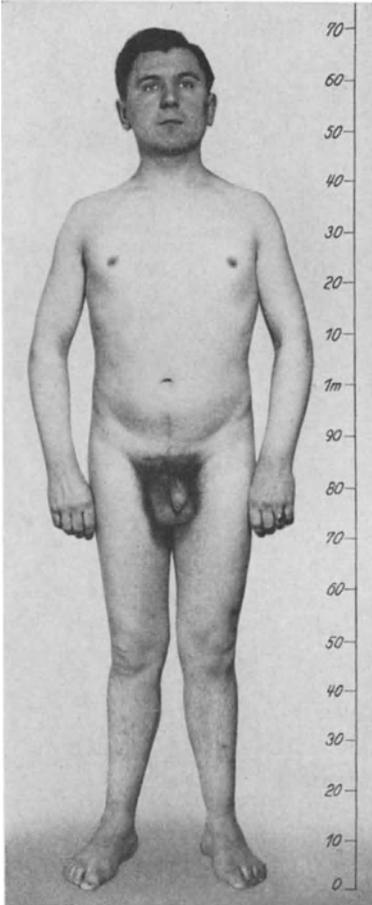


Abb. 27. Jugendlicher Pykniker.
Körpergröße 170 cm.



Abb. 28. Jugendlicher Pykniker mit weichem, breitem Gesichtsschnitt. Flache Fünfecksform des Gesichts.

Fettanlagerung bedingte Übergewichtigkeit zeigen. Dies möge an folgendem Beispiel veranschaulicht werden (gesunder Beamter, Vaterschaftsgutachten, Abb. 27 u. 28):

PLATTNER I	99	> 92 > 85,5	(athletisch)-pyknisch
PLATTNER II	1 (87)	> 70 < 71	pyknisch
PLATTNER-Körperbauindex	1,64		pyknisch oder athletisch
ROHRER	1,44		athletisch
Brustumfangsymphyshöhenindex	115		pyknisch oder athletisch
Brustschulterindex	37,5		pyknisch
Akromiokristalindex	71		athletisch oder leptosom
Proportioneller Brustumfang	58		weitbrüstig
Relative Armlänge	43,3		kurzarmig
Relative Beinlänge	55,2		langbeinig

Als individuelle Besonderheiten finden sich relativ lange Beine (relative Beinlänge nach BRUGSCH 55,2 = langbeinig) und Genua valga. Deskriptiv sind die Charakteristika des Pyknikers gegeben: kurzer Hals, breiter, walzenförmiger Thorax, relativ schlanke Glieder, geringe Muskelentwicklung, relativ großer Kopf „mit weichem, breitem Gesichtsschnitt“, flache Fünfecksform des Gesichts. Wie man sieht, führt die metrische Analyse des Indexpektrums ebenfalls mit überwiegender Wahrscheinlichkeit zur Diagnose des Pyknikers.

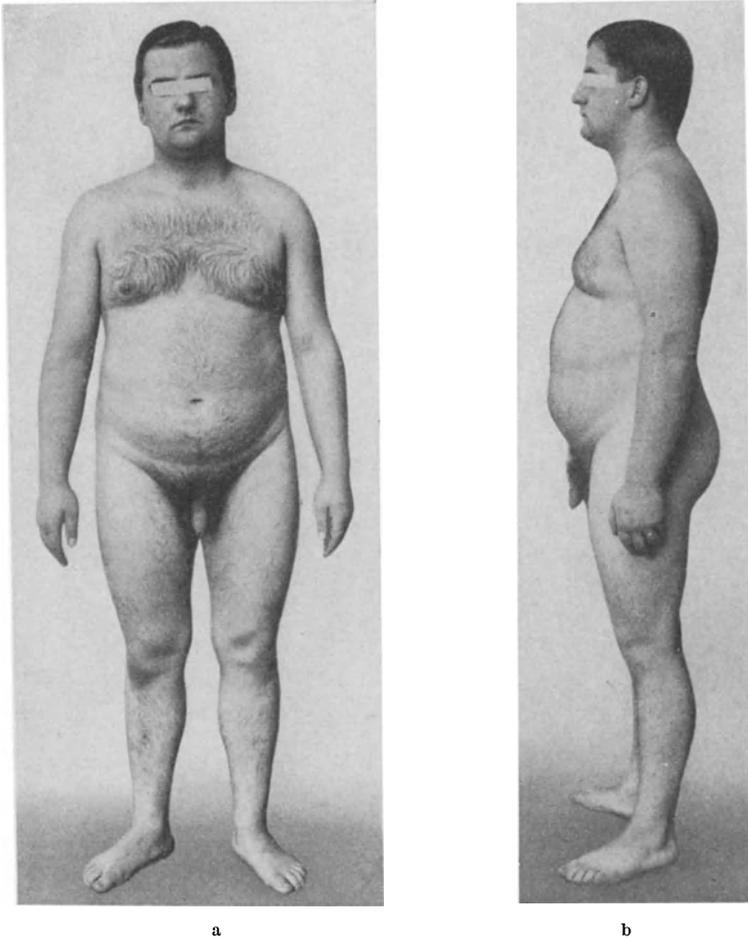


Abb. 29 a und b. Jugendlicher Pykniker mit latentem Diabetes und geringer Hypertension.
Körpergröße 157,5 cm.

Dem Mann kann für die 40er bis 50er Jahre fast mit Sicherheit ein erheblicher Fettansatz und die Entwicklung einer pletherisch-empysematösen Thoraxkonfiguration vorausgesagt werden. Der — infolge fehlenden Fettansatzes — noch „athletische“ ROHRER-Index wird dann ebenfalls einen „pyknischen“ Wert annehmen.

Bei anderen jugendlichen Pyknikern läßt sich neben der charakteristischen Skeletproportionierung schon die beginnende Verfettung nachweisen.

Dies zeigt die folgende Beobachtung eines 24jährigen Mannes, der uns wegen Ohnmachtsanfällen und häufiger Kopfschmerzen aufsuchte:

Reichliches Essen und Trinken werden zugegeben. Objektiv fand sich bei stationärer Beobachtung eine 2 Querfinger überragende Leber mit Urobilinurie, Gingivitis, zeitweise

etwas hoher Nüchternblutzucker (127 mg-%) und wiederholt alimentäre Glykosurie bei normalem Verlauf der Zuckerbelastungskurve, geringe spezifisch-dynamische Nahrungswirkung (höchster Anstieg auf + 13% des G.U.), quergelagertes Herz, im Ekg Zeichen eines Myokardschadens, nämlich niedriges T₁ und T₂, zeitweise geringe Hypertension (140/90), mäßige Retention im Trinkversuch (580 Gesamtausscheidung nach 1000 Tee). Andeutung einer Polyglobulie (5,22 Mill. Erythrocyten, 105% Hämoglobin). Körperbaulich handelt es sich um einen charakteristisch gedrungenen Breitwuchstyp mit relativ großem Kopf, breiter Schildform des Gesichts, kurzem Hals, walzenförmigem, tiefem Thorax, Fettansatz, muskelarmen Gliedmaßen. Das Indexspektrum ergibt wieder eine volle Bestätigung der Aspektdiagnose:



Abb. 30. Vater des jugendlichen Pyknikers.
(Vgl. Abb. 29a und b.)



Abb. 31. Mutter des jugendlichen Pyknikers.
(Vgl. Abb. 29a und b.)

Proportioneller Brustumfang . . .	62,50	weitbrüstig
Brustumfangsymphyshöhenindex	140,50	pyknisch
Brustschulterindex	39,70	pyknisch
Akromiokristalindex	80,00	pyknisch oder leptosom
PLATTNER-Körperbauindex	1,29	pyknisch
ROHRER-Index	2,02	pyknisch
PIGNET-Index	26,00	pyknisch
PLATTNER II	1 (81) > 72,5 < 80,0	pyknisch
PLATTNER I	101 > 100 > 76	pyknisch

Aus Abbildungen des Pat. geht hervor, daß er mit 7 Jahren noch schmal und grazil war, während mit 13 Jahren bereits der stämmig untersetzte Körperbau zum Ausdruck kommt. Daß derselbe hauptsächlich auf erblicher Veranlagung beruht, zeigen die Bilder der Eltern (Abb. 30 und 31).



Abb. 32. Bruder des jugendlichen Pyknikers. (Vgl. Abb. 29—31).

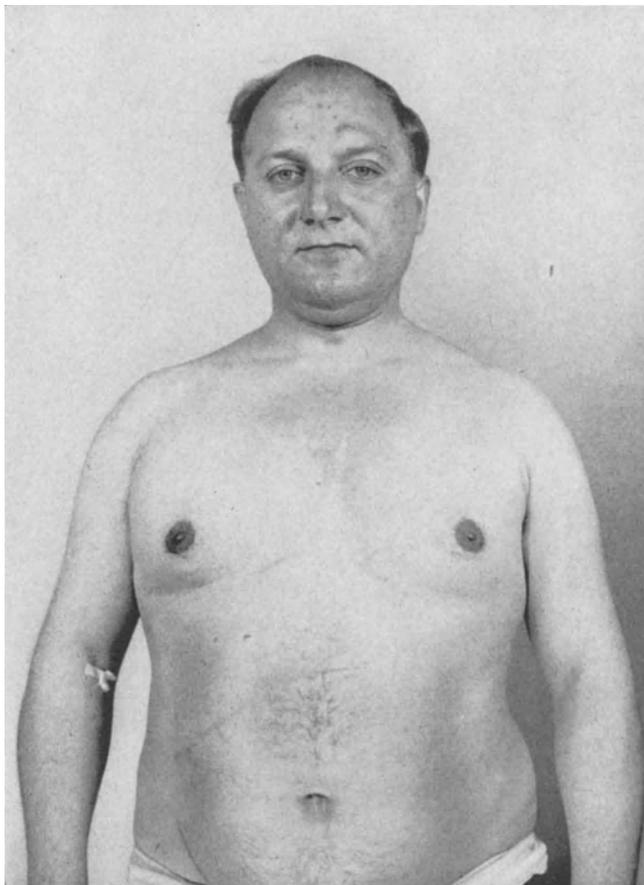
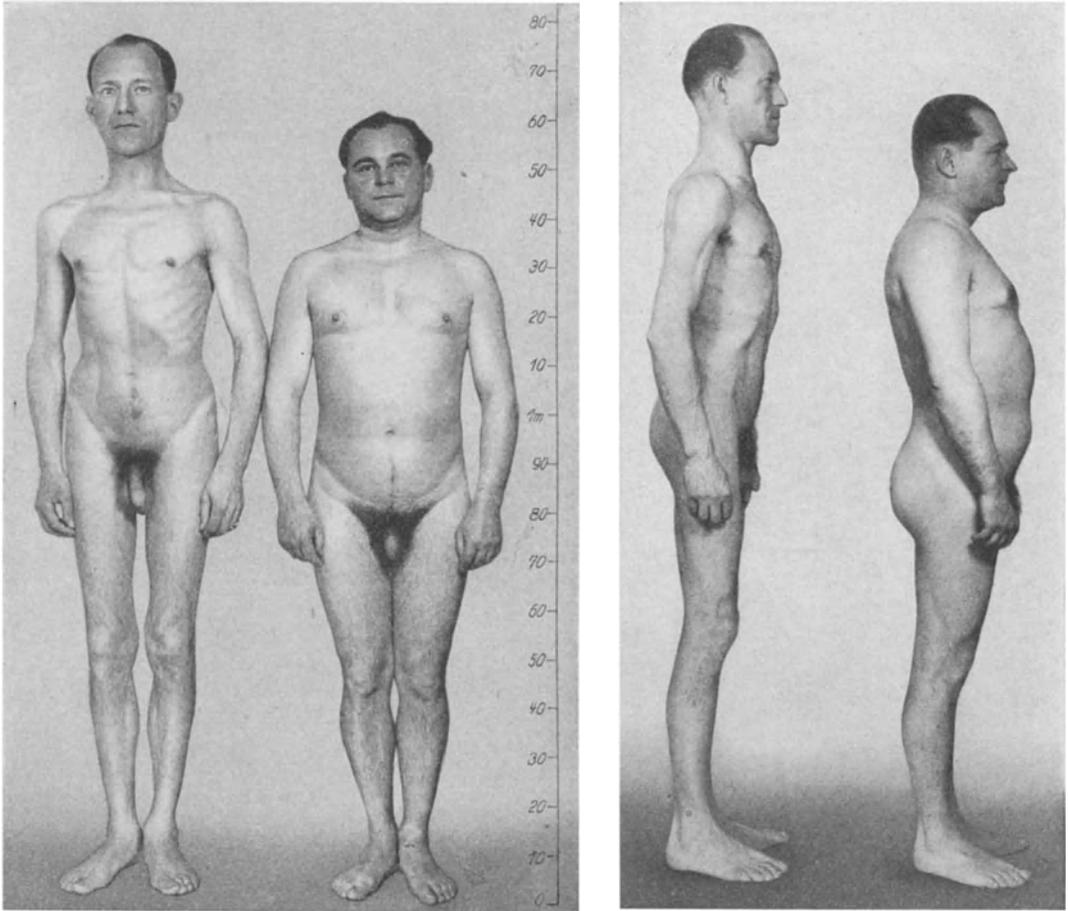


Abb. 33. 37jähriger Pykniker. Hypertension. Leichte Herzinsuffizienz. Leichter Diabetes. Cholelithiasis.

Man könnte vermuten, daß es sich hier um die Folgen familiärer Vielesserei handelt; daß dem nicht so ist, geht aus dem deutlich leptosomen Körperbau des einzigen Bruders hervor, der unter den gleichen Umweltbedingungen wie der Patient aufgewachsen ist (Abb. 32).

Auch bei dem 37jährigen Fleischer, der Abb. 33, einem Pykniker mit Mastfettsucht (auch bei der Ehefrau) handelt es sich um einen typischen Vertreter dieses Konstitutionstyps.

Größe 163, Gewicht 87. Brustumfang 104,5. Hypertension von 185/130, ausgesprochener Linkstyp des Ekg. Leichte Herzinsuffizienz, öfters Schwindel. Leichter Diabetes. Bemerkenswert ist, daß beim 20jährigen eine Cholecystektomie wegen Cholelithiasis durchgeführt wurde. Reichlicher Biergenuß. Vater † 70jährig an Schlaganfall.



a

b

Abb. 34 a und b. Jugendlicher Pykniker mit Dysbasia intermittens (BÜRGERSCHE Krankheit?). Körpergröße 160,8 cm. Daneben Astheniker. Bemerkenswert die charakteristischen Haltungsunterschiede: der Astheniker steif, verkrampft, der Pykniker locker in sich ruhend. Vgl. auch die entsprechenden Verschiedenheiten des Gesichtsausdrucks.

Das letzte Beispiel eines jugendlichen Pyknikers — mit leicht athletischen Zügen — zeigt — neben einem gleichaltrigen Leptosomen — Abb. 34.

38 jähriger Fliesenleger. Sucht uns auf wegen Dysbasia intermittens. Starker Zigarettenraucher. Keine Arteriosklerose. Blutdruck normal. Fehlender Puls der Dorsalis pedis beiderseits. Capillarmikroskopisch stark spastisches Bild (nirgends sichtbare Strömung). Ekg o. B. Wa.R. ∅. Körpergröße 160,8, Gewicht 67,8

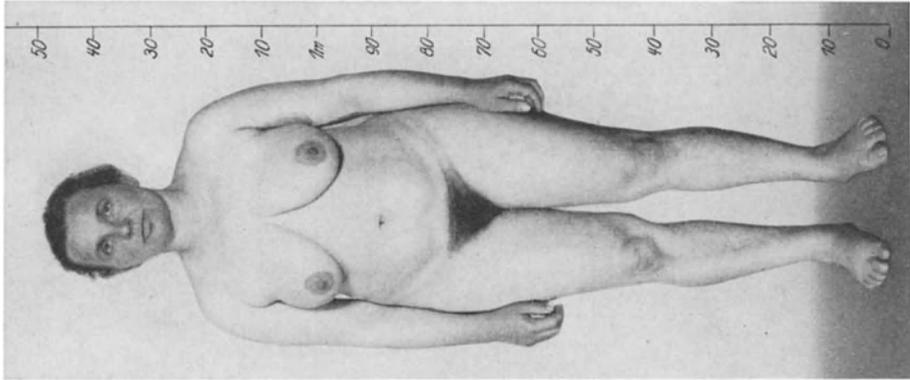


Abb. 36. Mutter der jugendlichen Pyknika.



Abb. 35 c.

Abb. 35 a—c. Jugendliche Pyknika.

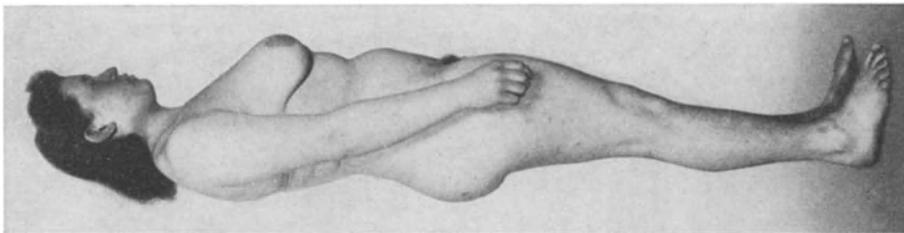


Abb. 35 b.

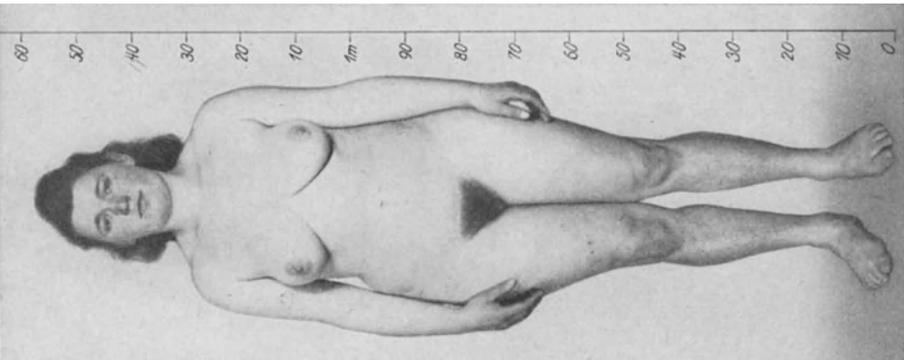


Abb. 35 a.

Die Indexwerte entsprechen vorwiegend dem pyknischen Körperbau:

PLATTNER I	101	> 92	> 78	pyknisch
PLATTNER II	1 (90)	> 73	> 68	athletisch
PLATTNER-Körperbauindex	1,48			pyknisch
ROHRER	1,65			pyknisch
Brustumfangsymphyshöhenindex	128			pyknisch
Brustschulterindex	38,6			pyknisch
Akromiokristalindex	68			athletisch
Proportioneller Brustumfang	53			normalbrüstig

Schließlich sei noch eine 19jährige Pyknika mit leicht athletischen Zügen abgebildet (vgl. Abb. 35).

Größe 154,3, Gewicht 65,1, Brustumfang 80, Proportioneller Brustumfang 63 (weitbrüstig), ROHRER-Index 1,65. Die 45jährige Mutter zeigt einen ähnlichen Körperbau (Größe 148, Gewicht 67,5).

Kann somit, wie die Abb. 27, 34, 35, sowie die zugehörigen Indexspektren zeigen, die Diagnose des Pyknikers schon in der Jugend vor dem Eintritt der Verfettung gestellt werden, so andererseits auch im Alter nach dem Verschwinden der Körperfülle. Dies zeigen die beiden folgenden Bilder bei einem typischen Pykniker vor und nach einer erheblichen, teils durch senile Kachexie — die hierdurch bedingte Verwischung des pyknischen Typs hat auch KRETSCHMER hervorgehoben — teils durch Tabes bedingten Gewichtsabnahme von 30 Pfund. Trotzdem der Pat. bei einer Körpergröße von 174,4 cm nur noch ein Gewicht von 69,3 kg aufweist, läßt sich die auf den älteren Bildern deutlich pyknische Konfiguration noch klar erkennen aus dem kurzen Hals, dem breiten walzenförmigen Thorax, den grazilen Gliedmaßen (Abb. 37.)

Oben wurde festgestellt, daß die beiden gegensätzlichen Haupttypen des Körperbaus, der Lang- und der Breitwüchsige, die wesentlichste Grundlage der ganzen Habitustypologie darstellen.

Es war nun schon verschiedentlich die Rede von einer dritten Körperbauform, dem Athletiker. Man hat die Aufstellung einer besonderen athletischen Körperbauform bemängelt mit der Begründung, es handle sich hier um „das, was man einen normalen Menschen nennen muß“ (BRUGSCH), um einen „intermediate“ (PEARL). „Normal“ sind aber auch Leptosome und Pykniker. KRETSCHMER schreibt mit Recht: „Wir fangen unseren drei Haupttypen gegenüber mit dem Urteil ‚normal‘ und ‚abnorm‘ nicht viel an.“ Wenn normal „ideal proportioniert“ bedeuten soll, so verstehen wir darunter mit RAUTMANN u. a. solche Menschen, die sich weder dem Typ des Lang- bzw. Breitwuchses noch dem des ausgesprochen muskelkräftigen Athletikers einfügen lassen; mit RAUTMANN nennen wir diese Personen *Mesosome*. Die kritische Durchmusterung einer größeren Menschengruppe führt nämlich stets zur Feststellung, daß ein erheblicher Teil einer der 3 Grundformen KRETSCHMERS nicht zugeordnet werden kann. Dies vermerken MOELLENHOFF bei 50%, v. VERSCHUER bei 90% ihres Beobachtungsgutes (Studenten). ARNOLD fand unter Studenten und Turnlehrern nur 21% „reiner Typen“, v. ROHDEN in Mittelddeutschland nur etwa 10% „absolut reine“ KRETSCHMER-Typen. Das gleiche gilt auch für andere Körperbau-Typologien: J. BAUER stellte unter 2010 poliklinischen Patienten in Wien die reinen SIGAUD-Typen in 34,8% fest, von den Norditalienern, die VIOLA untersuchte, ließen sich nur 50% in sein Körperbauschema einordnen.

Diese Gruppe der nicht primär Einzuordnenden setzt sich nun zusammen

1. aus den oben erwähnten ideal proportionierten *Mesosomen*,
2. aus den *Mischformen* der 3 KRETSCHMER-Typen („sekundäre Habitus-typen“ v. ROHDENS),
3. aus einer relativ kleinen Gruppe Kümmer- und Mißwüchsiger, wie Endokrinopathen, Rachitikern, Personen mit Systemanomalien des Skelets usw.

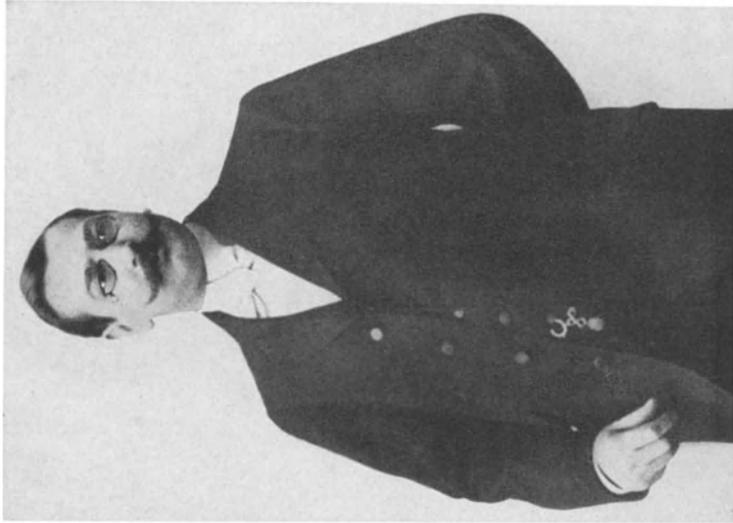


Abb. 39. Derselbe mit 29 Jahren.



Abb. 38. Derselbe vor seiner Abmagerung, 60jährig.

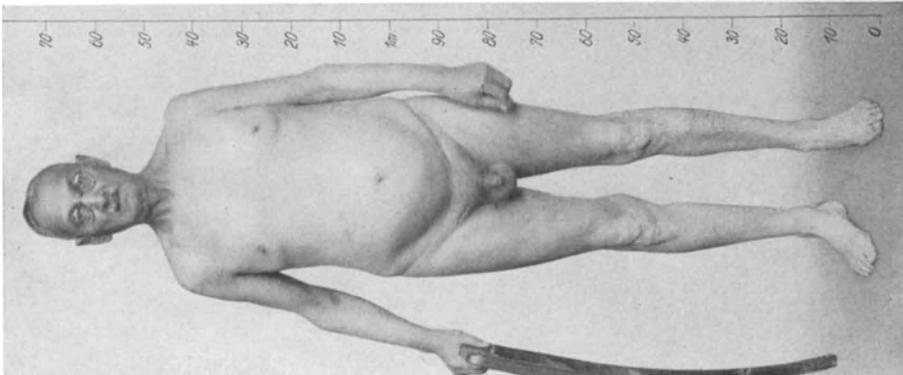
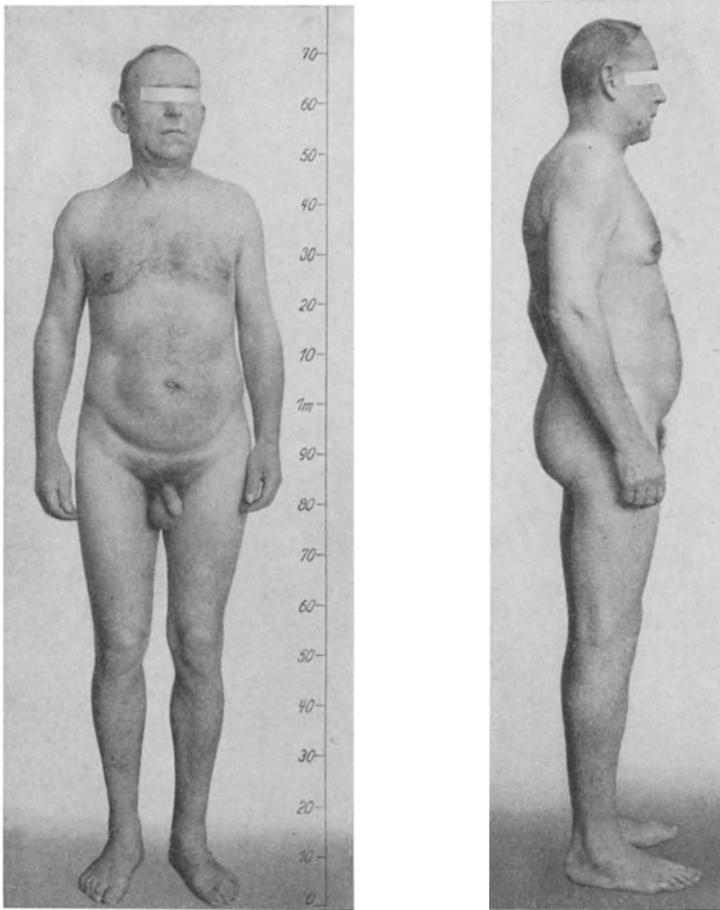


Abb. 37. 67jähriger abgemagerter Pyktiker.

Diese Personen, auf die wir später noch zurückkommen werden, faßt KRETSCHMER zur Sammelgruppe der *Dysplastiker* zusammen.

Einen typischen Mesosomen zeigt die folgende Abbildung.



a Abb. 40a und b. Mesosomer, 53jährig. b

Die Maße und Indices auf Grund von Militärakten und Eigenuntersuchung (1935) sind in folgender Tabelle enthalten:

Tabelle 13.

Jahr	Alter	Größe	Gewicht	Thorax	ROHRER-Index	Proportio-neller Brust-umfang	PIGNET-Index	Bemerkungen
1902	20	171,5	70,5	94/88	1,40 athl.	53,0 normalbr.	+ 10 leptos.- athl.	Brust breit, gut gewölbt, Musku- latur kräftig
1915	33	170	77,0	—	1,57 pykn.	—	—	—
1933	51	170	68,0	—	1,39 athl.	—	—	Guter Allgemein- zustand
1935	53	171	65,0	100/95	1,29 athl.	57,0 weitbr.	+ 9 athl.	Mesosom mit athl. Einschlag

Wie man den Abbildungen und Indices entnehmen kann, sind athletische Züge vorhanden. Von einem klassischen Athletiker, wie ihn die Abb. 42, 43a, 120 zeigen, kann aber keinesfalls gesprochen werden: dazu ist das Becken relativ zu breit, der Schultergürtel relativ zu schmal, die Muskelentwicklung, besonders an Schultern, Oberarmen und Oberschenkeln nicht kräftig genug.

Auch die Vergleichspersonen der Abb. 71, 75, 92 und 93 zeigen typisch mesosomen Körperbau.

Wir kommen nun zur Besprechung des *Athletikers* und haben dabei noch die



Abb. 41. Derselbe wie Abb. 40a und b mit 21 Jahren.

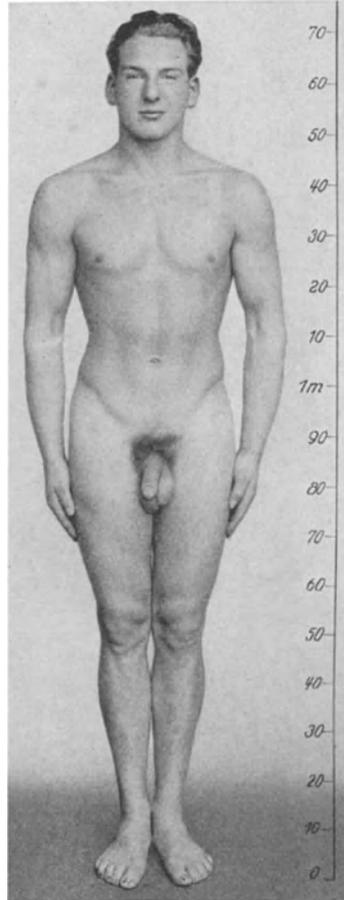


Abb. 42. 20jähriger Athletiker. Körpergröße 172,2 cm, PLATTNER-Index 1,54.

Auffassung zu widerlegen, daß es sich bei dieser Habitusform nicht um eine primär anlagemäßige (d. h. im wesentlichen erbliche) Variante, sondern um das Ergebnis starker sportlicher Betätigung handle¹.

Daß dies nicht der Fall ist, geht u. a. daraus hervor, daß nur ein kleiner Bruchteil aller Sportler athletisch gebaut ist, daß umgekehrt viele Athletiker niemals regelmäßig Sport betrieben haben (so auch der Idealathletiker unserer Abb. 42), daß erfahrungsgemäß eine so grundlegende Umwandelbarkeit der ganzen Skeletproportionen wie sie von einer derartigen Auffassung vorausgesetzt wird, gar nicht existiert, sowie schließlich, daß der athletische Habitus weitgehend erbbedingt ist (Abb. 53).

Der *Athletiker* ist mittel- bis hochgewachsen, von besonders breiten, ausladenden Schultern, stattlichem Brustkorb, straffem Bauch und jener oben schematisch wiedergegebenen trapezförmig nach unten sich verjüngenden Rumpf-

¹ Die neuerlichen Bestrebungen, die athletische Körperform ihrer Selbständigkeit zu entkleiden, hat WEISSENFELD kürzlich mit Recht bekämpft.

form (Abb. 22). Dementsprechend scheint das Becken relativ sehr schmal. Dies ist ein besonders wichtiger Gegensatz zu dem ja ebenfalls weitbrüstigen Pykniker und u. a. ein entscheidendes Argument gegen die Zusammenfassung der Pykniker und Athletiker zu einer Gruppe der „Stheniker“ (M. SCHWARZ). Die kräftige Muskulatur tritt plastisch hervor, besonders in der Schulter- und Oberarmgegend. Der Knochenbau ist relativ derb, die Fettentwicklung gering. Im vierten Jahrzehnt kommt es allerdings häufig zu Fettanhäufungen an Bauch, Nacken usw. Es ist dies der Typ des pletorisch-adipösen ehemaligen Ringers oder Boxers (vgl. unsere Abb. 43a und b).

Einen klassischen Athletiker meiner Beobachtung zeigt Abb. 42.

PLATTNER-Körperbauindex	1,54	pyknisch
Akromiokristalindex	69,00	athletisch
Brustschulterindex	41,40	athletisch
Proportioneller Brustumfang	58,90	weitbrüstig
Brustumfangsymphysenhöhenindex	121,00	pyknisch
PLATTNER I	1 (91) > 79 > 69	athletisch

Um eine Vorstellung von der Häufigkeit der verschiedenen KRETSCHMER-Typen zu vermitteln, seien unsere Befunde bei 1961 selbst untersuchten Personen mitgeteilt (nach CATSCH 1941. Dasselbst Angaben über den Altersaufbau).

Tabelle 14. Häufigkeit der Habitus Typen bei Männern und Frauen (in Prozenten).

Habitus	♂ <i>p ± m</i>		♀ <i>p ± m</i>		Differenz	<i>m_{dif.}</i>
Leptosom	26,9	} 38,2 ± 1,58	27,1	} 30,2 ± 1,43	8,0	2,13
Leptosom-athletisch	11,3		3,1			
Mesosom	14,1	± 1,13	23,1	± 1,32	9,0	1,79
Athletisch	13,4	± 1,12	1,8	± 0,42	11,6	1,19
Pyknisch-athletisch	9,4	} 25,5 ± 1,42	3,8	} 36,2 ± 1,50	10,6	2,06
Pyknisch	16,1		32,4			
Dysplastisch	1,9	± 0,45	3,0	± 0,53	1,1	0,69
Kindlich	6,9	± 0,83	5,5	± 0,71	1,4	1,09

Die Habitusforschung hat sich noch mit einer Reihe weiterer Fragen auseinanderzusetzen, die kurz gestreift werden sollen.

Es handelt sich zunächst um das viel erörterte Problem der Altersvariabilität der Habitus Typen, den sog. „Habituswechsel“. Wir konnten oben an Hand konkreter Einzelfälle des pyknischen Formenkreises zeigen, daß der charakteristische Bauplan des Körpers schon bei jüngeren Menschen vorhanden ist. Das gleiche gilt für Leptosome und Athletiker. Einschlägige Beispiele mit Maßen und Photographien aus verschiedenen Altersperioden haben CURTIUS, SCHLOTTER und SCHOLZ veröffentlicht. Man kann es heute mit KRETSCHMER, v. ROHDEN, PLATTNER, HUECK-EMMERICH, CATSCH u. a. als erwiesen betrachten, daß die Regel der relativen Habituskonstanz allgemeine Geltung besitzt.

Selbstverständlich soll das nicht heißen, daß das Lebensalter ohne Einfluß auf die Habitusprägung ist. Um das 30. Lebensjahr beginnt bekanntlich eine Veränderung der Rumpfform durch Hebung der Rippen mit Vergrößerung des Rippenwinkels und des Sternovertebraldurchmessers. Dementsprechend findet BORCHARDT für die obere Normgrenze des relativen Brustumfangs folgende Werte:

bei 25jährigen Männern	55
bei 30—40jährigen Männern	56,5
bei 50jährigen Männern	60

Die entsprechenden Verhältnisse werden von BRUGSCH, PLATTNER und FERROMINI (1930, S. 46f) eingehend behandelt. Dieser hebt außer den genannten Veränderungen die Abnahme von Körpergröße, Stammlänge und Körpergewicht, sowie die Herabsetzung der vegetativen Erregbarkeit im Alter hervor.

„Junge, sehnig-schlanke Individuen, welche ein vorwiegend leptosomes Aussehen zeigen, können mit fortschreitendem Alter einen recht kräftigen, muskulären Körperbau bekommen, so daß sie bei der Körperbaudiagnose nicht mehr dem leptosomen, sondern dem muskulären Typus zugezählt werden“ (PLATTNER). Aus einem ausgesprochen Leptosomen oder gar Astheniker, wie ihn unsere

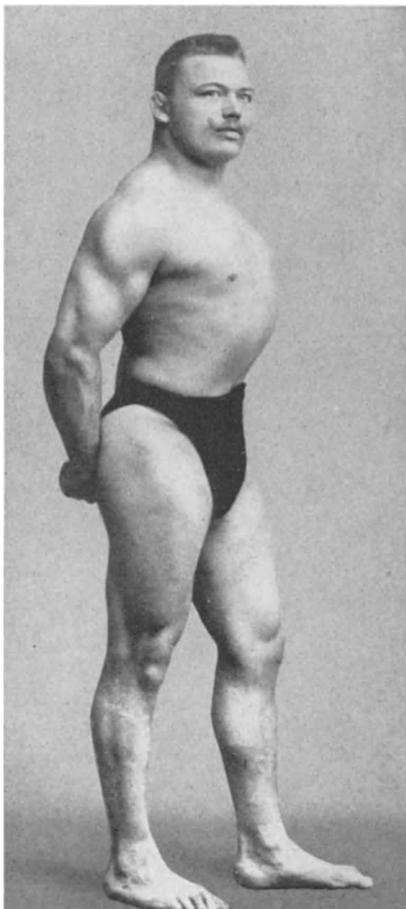


Abb. 43 a.

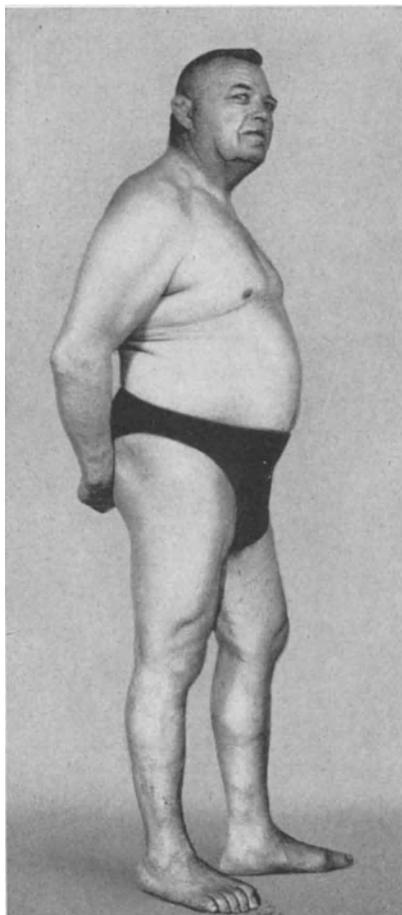


Abb. 43 b.

Abb. 43a. 28jähriger Berufsringler. Klassischer athletischer Körperbau („Derbathletiker“).
Abb. 43b. Derselbe wie in Abb. 43a, 63jährig. Abänderung des Körperbaubildes in Richtung auf den pyknischen Habitus: Vertiefung und Starre des Thorax, Verbreiterung des Rippenwinkels, Fettansatz, besonders an Schultern, Oberarmen, Hüften, Bauch. Verschwinden des früher besonders starken Muskelreliefs.

Abb. 66—70 darstellen, wird aber niemals ein ausgesprochener Athletiker (vgl. unsere Abb. 42, 43, 120). Von einem eigentlichen Altersumbau des Habitus kann also, wie PLATTNER richtig bemerkt, weder bei der relativen Zunahme des pyknischen noch des muskulären Habitus gesprochen werden, es handelt sich vielmehr darum, daß der charakteristische Habitus eines Menschen in verschiedenen Lebensaltern verschieden gut zum Ausdruck kommt bzw., daß bei den ja so häufigen Mischtypen in jüngeren Jahren die eine, in älteren Jahren die andere Komponente mehr hervortritt. So hat PLATTNER darauf hingewiesen, daß bei pyknisch-athletischen Mischformen mit zunehmendem Alter das pyknische Element in den Vordergrund tritt. Aber auch beim reinen, klassischen Athletiker kommt es im Alter durch Thoraxumbau und Fettanlagerung zu

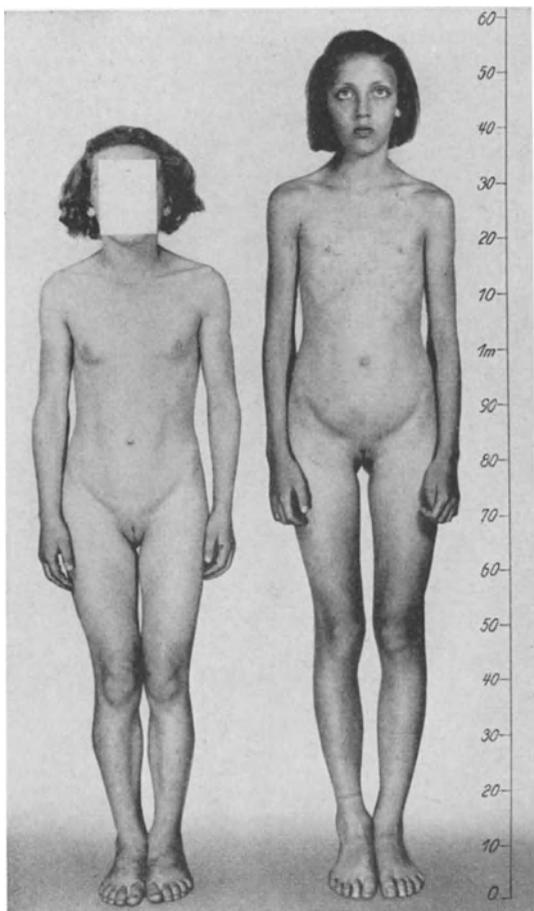


Abb. 44. 10 $\frac{1}{2}$ jährige Asthenika neben gleichaltrigem Vergleichskind.

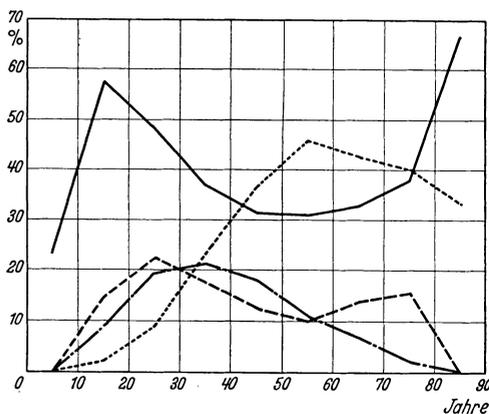


Abb. 45. Altersverteilung der Habitus Typen beim Mann.
 — lept. und lept.-athl., - - - - - pykn. und pykn.-athl.,
 - · - · - mesos., - · - · - athl.
 Eigenes Beobachtungsgut.

einer Annäherung an den pyknischen Typ, wie die vorstehenden Abbildungen zeigen (Abbildung 43 a und b).

Die Altersabhängigkeit der Typendiagnosen nach KRETSCHMER geht aus unseren von CATSCH bearbeiteten Beobachtungen deutlich hervor (Abbildung 45).

Unsere Befunde bei *Frauen* zeigten grundsätzlich die gleichen Verhältnisse (vgl. CATSCH S. 112).

Die gewaltigen Abänderungen des Habitus und der Gesamtkonstitution infolge endokriner Erkrankungen (Kastration, Adenom des Hypophysenvorderlappens) werden an anderen Stellen besprochen (S. 115 u. 243).

Das Kind besitzt infolge der Wachstumsverhältnisse seine eigene Körperbautypologie, zu deren Kenntnis besonders auf die wertvollen Forschungen W. ZELLERS verwiesen sei (weiteres Schrifttum bei BROCK 1932). Er unterscheidet eine Kleinkind-, Schulkind- und Pubertätsform und zeigt deren charakteristische Merkmale auf.

Nur der Kenner dieser Entwicklungsstufen des Körperbaus kann schon bei Kindern und Jugendlichen den Versuch einer Habitusdiagnose im Sinne KRETSCHMERS machen. Wenn auch manche Autoren schon bei Kindern und sogar Säuglingen den endgültigen Habitus feststellen wollen (LEDERER, SIGAUD u. a.), so mag daran einiges Richtige sein; exaktes Beweismaterial liegt jedoch nicht vor. Durchaus abwegig sind jedenfalls verallgemeinernde Behauptungen wie diejenige von LENZ (1936): „Kleine Kinder zeigen mehr pyknischen Körperbau und zyklotyme Seelenverfassung“. Extreme Körperbauformen lassen sich öfters schon recht frühzeitig erkennen.

Dies zeigt beispielsweise das hochaufgeschossene 10 $\frac{1}{2}$ jährige Mädchen der Abb. 44 im Vergleich zu einer untersetzt gebauten Gleichaltrigen. Mit einem Jahr exsudative

Diathese (Landkartenzunge), als Kleinkind weiterhin Rachitis mit dickem Bauch, 4jährig Otitis media und Adenotomie wegen entsprechender Beschwerden und häufiger Erkältungen. Infektionsanfälligkeit (Ziegenpeter, Masern, Keuchhusten, Röteln, Windpocken). Urticaria. Viel kalte Hände und Füße (Capillaren leicht spastisch). Der Schmalwuchs entwickelte sich etwa vom 3.—4. Lebensjahr an. Vorher eher rundlich. Ist von jeher die Größte in der Klasse. Neuropathisch: vom 1.—8. Lebensjahre, trotz Pappmanschetten, onaniert. Dauernd Streitigkeiten mit anderen Kindern. In der Schule indolent, stumpf, fähig. Schreibt z. B. ein Wort auf einer Seite orthographisch in 4facher Weise. Sitzen geblieben. Sehr tüchtig in Leichtathletik. Internistisch: leichter Exophthalmus, keine Zeichen von Thyreotoxikose. „B-Typ“. Spuren von Eiweiß, sonst einschließlich Röntgenaufnahme des Thorax o. B.¹ Tonsillen groß, zerklüftet. Geringe Unterkieferdrüsen. Habitus: langer, schlanker Hals, Rippenwinkel 60°. Thorax auffallend flach, relativ schmal. Fehlender Schenkelschluß. Schlanke Finger, nicht überstreckbar. Scapula scaphoidea.

K. Gr. 156,3 (Alterssoll nach v. PRUQUET 135), Gewicht 37,5 kg.

Maße:

ROHRER-Index	0,98		leptosom
Proportioneller Brustumfang . . .	41,50		engbrüstig
PIGNET-Index	+52,80		leptosom
Brustumfangsymphysenhöhenindex	78,90		leptosom
Akromiokristalindex	73,00		leptosom oder athletisch
Brustschulterindex	50,00		leptosom
PLATTNER-Körperbauindex	2,82		leptosom
PLATTNER I	65	< 77,5 < 82,6	leptosom
PLATTNER II	1 (44)	< 72 < 73	leptosom

Eine zweite, 12jährige Asthenika zeigen die beiden folgenden Abbildungen (Abb. 46a und b).

PLATTNER I	64	< 70,5 < 74,7	leptosom
PLATTNER II	1 (34)	< 65 < 72,8	leptosom
Körperbauindex (PLATTNER)	2,44		leptosom
ROHRER-Index	1,08		leptosom
Brustumfangsymphysenhöhenindex	85,5		leptosom
Brustschulterindex (KRETSCHMER) .	48,5		leptosom
Akromiokristalindex	72,5		leptosom
Brustumfangrumpflängenindex . . .	134		leptosom
Proportioneller Brustumfang	43,1		engbrüstig
PIGNET-Index	+51,7		leptosom

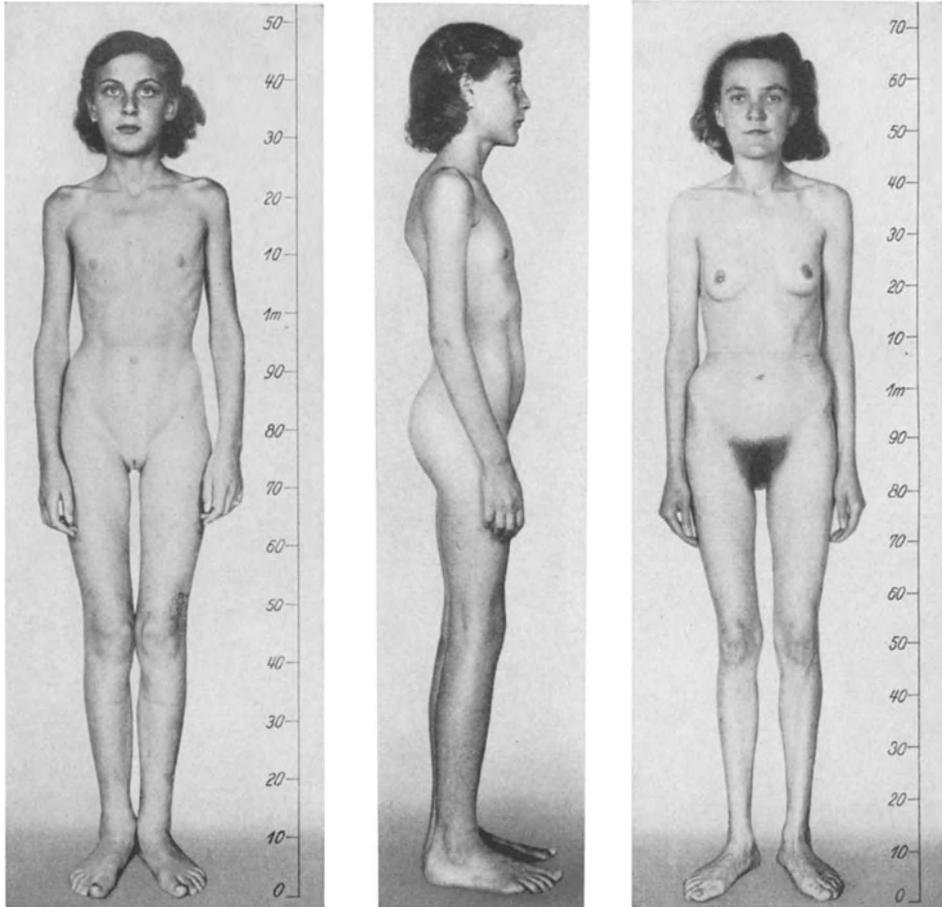
Thorax flach, Sternum eingedellt. Rippenwinkel spitz.

Hatte Masern, Ziegenpeter, Windpocken, Otitis media. Öfters Angina. Tonsillen groß, zerklüftet. Viel kalte Hände und Füße. Letztere schon erfroren. Capillarmikroskopisch kein pathologischer Befund. Intern bei eingehender Untersuchung o. B. außer Eosinophilie von 12%. Ablatio retinae mit Foramenbildung bei 9 h. Persistierende Arteria hyaloidea, Strangbildung bei 9 h neben dem Foramen (im Sinne einer Mißbildung).

Die **Habitus typologie der Frau** kann nur kurz berührt werden. So sicher es ist, daß sich die klassischen KRETSCHMER-Typen auch beim weiblichen Geschlecht nachweisen lassen — vgl. unsere Häufigkeitsbefunde in Tabelle 14 —, so bestehen doch in zahlreichen Fällen große Schwierigkeiten, die auch von KRETSCHMER selbst, dessen Untersuchungen sich vorwiegend auf Männer beziehen, betont wurden. Deshalb wollen manche Autoren auf die für den Mann gültigen Kriterien der Skeletproportionen, des Muskelreliefs usw. ganz verzichten und die beim weiblichen Geschlecht ja besonders markante Fettverteilung zur Typenbildung heranziehen. So unterscheidet ŠKERLJ den Typus femininus normalis, subtrochantericus, superior, inferior, extremalis und juvenilis. Auch J. BAUER, der die Nichtverwertbarkeit der SIGAUD-Typen für die Typologie der Frau betonte, bewertet die Art der Fettverteilung und spricht von Bauchtyp, Reithosentyp, Ober- bzw. Unterkörpertyp. E. GLÄSMER unterscheidet einen hypoplastischen Typ, der dem männlichen Leptosomen, einen euplastischen Typ, der dem Pykniker und einen hyperplastischen, der dem Athletiker entsprechen soll. Nach den wiedergegebenen Abbildungen würden eher die Entsprechungen euplastisch-mesosom und hyperplastisch-pyknisch

¹ Neuerdings, 13jährig, wahrscheinlich tuberkulöses Infiltrat im re. Unterfeld. Ist jetzt menstruiert.

zutreffen. Sonstige Einteilungsversuche von PENDE, MATHES und GALANT haben noch weniger Überzeugungskraft. Bei v. EICKSTEDT finden sich zahlreiche weitere Schrifttumshinweise (1938, S. 782). So erweist sich doch die KRETSCHMER-Typologie auch für die Frau am zweckmäßigsten wie KRETSCHMERs Schüler KÜHNEL in planmäßigen Untersuchungen nachweisen konnte.



a b
Abb. 46a und b. 12jährige Asthenika.

Abb. 47. 26jährige Asthenika mit vegetativer Labilität und Dysmenorrhoe.

„Allerdings sind bei beiden Geschlechtern weitgehende Unterschiede in bezug auf die Häufigkeit der einzelnen Körperbauformen festzustellen. Die Differenzen sind auf Einflüsse des endokrinen Systems und der Gestationsperioden zurückzuführen. MARTIN, WEIDENREICH u. a. haben darauf hingewiesen, daß die Frau infolge der ihr eigenen starken Entwicklung des Unterhautfettes und der speziellen Entwicklung der Geschlechtsorgane zu stärkerer Breitenentwicklung, d. h. Pyknosomie neigt als der Mann. Weiterhin bleibt das Muskelrelief auch bei Frauen, die ihren Körper und speziell die Muskulatur stark trainieren, nur angedeutet und erreicht fast nie die dem Manne eigene starke Ausprägung. Dementsprechend wurden auch bei Untersuchungen an einem größeren Beobachtungsgut (PERELMANN und BLINKOW, KÜHNEL) geschlechtsbedingte Unterschiede der Häufigkeitswerte für die einzelnen Habitustypen festgestellt“ (CATSCH 1941).

Die Verwertbarkeit der KRETSCHMERSchen Typeneinteilung für die Frau konnte auch CATSCH an unserem 1021 Frauen umfassenden Beobachtungsgut bestätigen (vgl. Tabelle 14 S. 70.)

Nachdem oben Pyknikerinnen und kindliche Asthenikerinnen abgebildet wurden, soll in folgendem Beispiel auch noch eine erwachsene Asthenika wiedergegeben werden (Abb. 47:

26jährige Haustochter. Schlechter Appetit. Menarche 13jährig. Starke Dysmenorrhöe. Muß stets 1 Tag liegen. Mäßige Obstipation. Viel kalte Hände. Von jeher sehr schlank. Gewicht ziemlich konstant. Sehr viel müde, auch morgens nach dem Aufstehen, trotz ausreichenden Nachtschlafes. Geht schon um 20³⁰ Uhr zu Bett.

Asthenika. Thorax flach, schmal. Rippenwinkel 40° (!). Mammæ hypoplastisch. Sehr mager, ganz leichte Struma. Keine Zeichen von Thyreotoxikose. G.U. — 10%. Auffallend schlanke, kühle, cyanotische Finger — an Arachnodaktylie erinnernd. Fehlender Schenkelschluß. Muskulatur äußerst dürrig. Händetremor. Mäßige Dermographie. Seborrhöe. Mittelständiges Tropfenherz (Rö.). Capillarmikroskopisch mäßiger spastisch-atonischer Symptomenkomplex. Intern sonst bei eingehender Untersuchung o. B.

Körpergröße 168,3, Gewicht 51,2. Brustumfang 68.

	<i>Indices</i>			
PLATTNER I	68,0	< 80,0	< 85,6	leptosom
PLATTNER II	1 (39)	< 71,8	< 80,1	leptosom
PLATTNER III	2,58			leptosom
ROHRER	1,18			leptosom
PLATTNER IV	79,5			leptosom
KRETSCHMER	51,5			leptosom
Akromiokristalindex	80,0			leptosom
Proportioneller Brustumfang	41,5			schmalbrüstig

Die meisten Autoren stimmen darin überein, daß für die charakteristische Ausprägung des Habitus die Erblichkeit von ausschlaggebender Bedeutung ist, wenn auch einschlägige Untersuchungen noch relativ selten sind¹.

Am exaktesten sind die morphologisch-genetischen Untersuchungen O. v. VERSCHUERs an ein- und zweieiigen Zwillingen, aus denen klar hervorgeht, daß die Partner eines EZ-Paares in bezug auf einzelne Körpermaße durchschnittlich wesentlich weniger voneinander abweichen als ZZ-Partner. Damit ist die große Bedeutung der Erbveranlagung für die Habitusgestaltung bewiesen.

Tabelle 15. Die Variabilität der anthropologischen Maße bei Zwillingen (nach O. v. VERSCHUER).

Nr. (nach MARTIN)	Maß	Eineiige Zwillinge		Gleichgeschlechtliche zweieiige Zwillinge	
		n	$\epsilon_E \pm f_e$	n	$\epsilon_Z \pm f_e$
1	Körpergröße	91	0,62 ± 0,05	43	1,55 ± 0,17
a	Länge der vorderen Rumpfwand	80	0,93 ± 0,07	34	1,80 ± 0,22
35	Breite zwischen den Akromien	87	0,77 ± 0,06	40	2,03 ± 0,23
40	Breite zwischen den Darmbeinkämmen	83	1,19 ± 0,09	38	2,19 ± 0,25
b	Länge des rechten Armes	88	0,59 ± 0,04	40	2,04 ± 0,23
e	Länge der rechten Hand	87	0,63 ± 0,05	42	1,73 ± 0,19
52	Breite der rechten Hand	77	0,69 ± 0,06	41	1,70 ± 0,19
f	Länge des rechten Beines	80	0,70 ± 0,06	38	1,67 ± 0,19
58	Länge des rechten Fußes	85	0,75 ± 0,06	40	1,95 ± 0,22
59	Breite des rechten Fußes	69	0,43 ± 0,04	40	1,95 ± 0,22

Erläuterung: n = Anzahl der Zwillingspaare. ϵ_E = mittlere prozentuale Abweichung der eineiigen Zwillinge. ϵ_Z = mittlere prozentuale Abweichung der zweieiigen Zwillinge. f_e = mittlerer Fehler der mittleren prozentualen Abweichung.

¹ Auf die phantasievollen Spekulationen CONRADs über den „Konstitutionstypus als genetisches Problem“ (Berlin 1941) kann hier nicht eingegangen werden. Erwähnt sei nur, daß dieselben mit Recht von allen kritischen Referenten energisch abgelehnt wurden [HARRASSER: Arch. Rassenbiol. 35 (1942); H. MARX: Kongrzbil. inn. Med. 109, 337 (1942); STUMPFEL: Nervenarzt 1942, 91; THUMS: Dtsch. med. Wschr. 1941 II, 1131; F. WEISSENFELD: Z. Neur. 174 (1942).]

Größere Untersuchungen an Zwillingspaaren über das entsprechende Verhalten des Gesamthabitus und seine indexmäßige Auswertung, die zweifellos von großem Interesse wären, liegen meines Wissens noch nicht vor.

Einige Zwillingsbefunde mögen die weitgehende Erbbedingtheit des Körperbaus veranschaulichen.

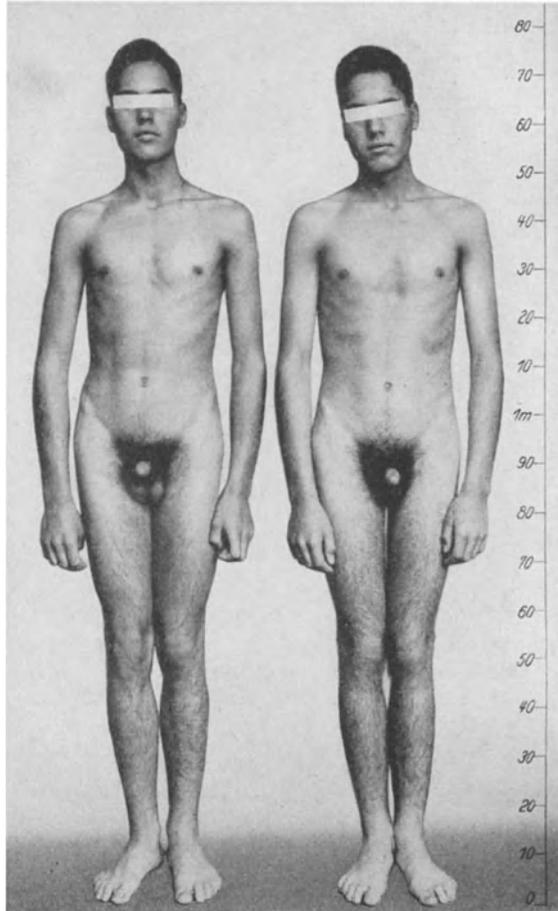


Abb. 48. Gleicher leptosom-athletischer Körperbau bei 17jährigen EZ.

	I.	II.
Größe	177,6	176,4
Höhe des oberen Brustbeinrandes	144,3	142,5
Symphysenhöhe	91,4	89,5
Mittlerer Brustumfang	86	87
Kopflänge	19,2	19,4
Kopfbreite	14,8	14,4
Ohrhöhe des Kopfes	12,2	12,4
Morphologische Gesichtshöhe	12,1	12,0
Horizontalumfang des Kopfes	56,5	56,5

Bei der polysymptomatischen Ähnlichkeitsdiagnose hochgradige Übereinstimmung in allen Merkmalen.

Quantitative Fingerlinienbefunde:

Individueller quantitativer Wert	5	4,1
Variationsbreite	10—0	10—0
Radiale Differenz	10	10
Ulnare Differenz	8	6
Individueller Formindex nach BONNEVIE	84,9	83,3
Individueller Formindex nach GEIPEL	90,1	89,7

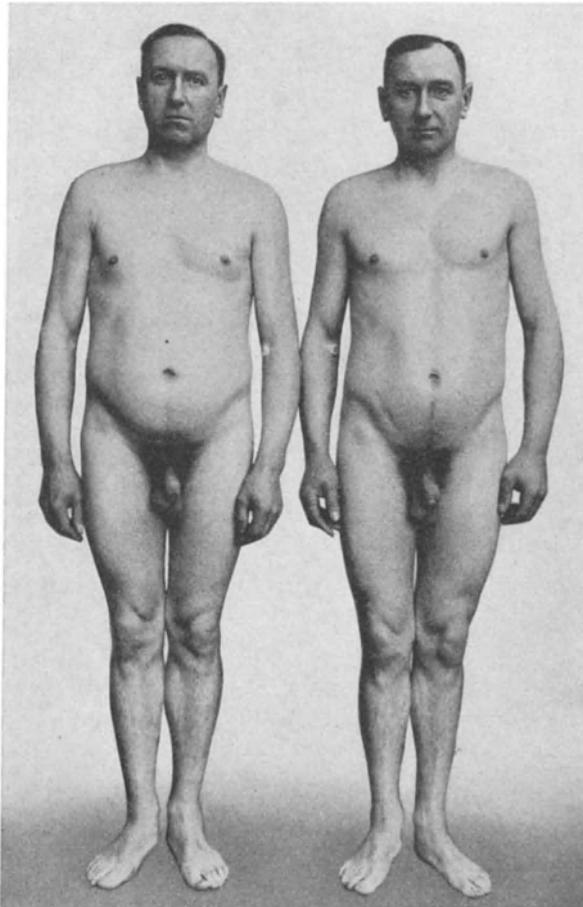


Abb. 49. Gleicher pyknischer Körperbau bei 40jährigem EZ.

Die Abbildung 49 zeigt gleichsinnigen pyknischen Körperbau bei EZ.

Gegenüber diesen durchaus gleichsinnigen Körperbaubildern bei EZ zeigt das folgende ZZ-Paar ein ganz verschiedenes Verhalten: der eine ist athletisch, der andere leptosom (Abb. 50).

Auch die Genealogie zeigt die weitgehende Erbbedingtheit von Habitus-typen, wie uns hunderte eigener Erfahrungen gezeigt haben. Als Beispiele seien die folgenden Beobachtungen nach CURTIUS, SCHLOTTER und SCHOLZ wiedergegeben¹.

¹ Vgl. auch die auf S. 61—63 dargestellte Pyknikerfamilie.

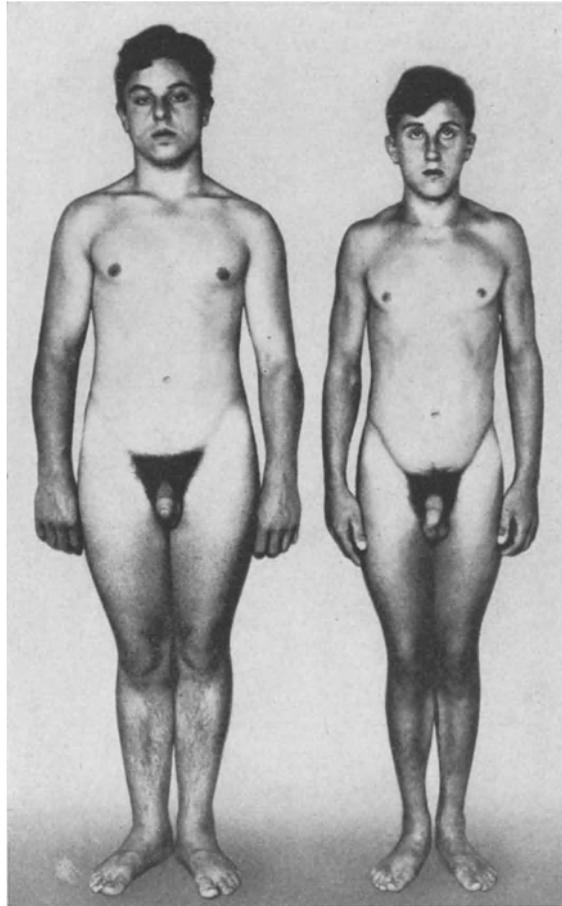


Abb. 50. Verschiedener (athletischer bzw. leptosomer) Körperbau bei ZZ.

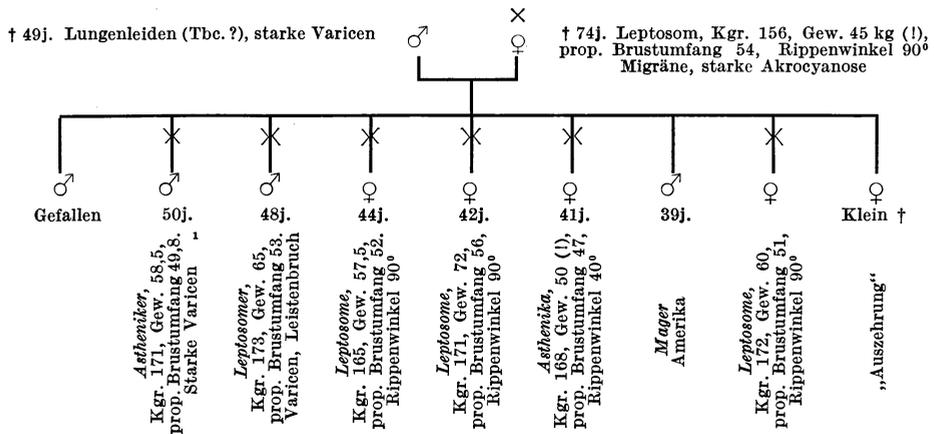


Abb. 51. Stammtafel 1: Vererbung des leptosom-asthenischen Körperbaus. (Nach CURTIUS, SCHLOTTER und SCHOLZ.)

1: Vgl. die den Pat. darstellende Abb. 119.

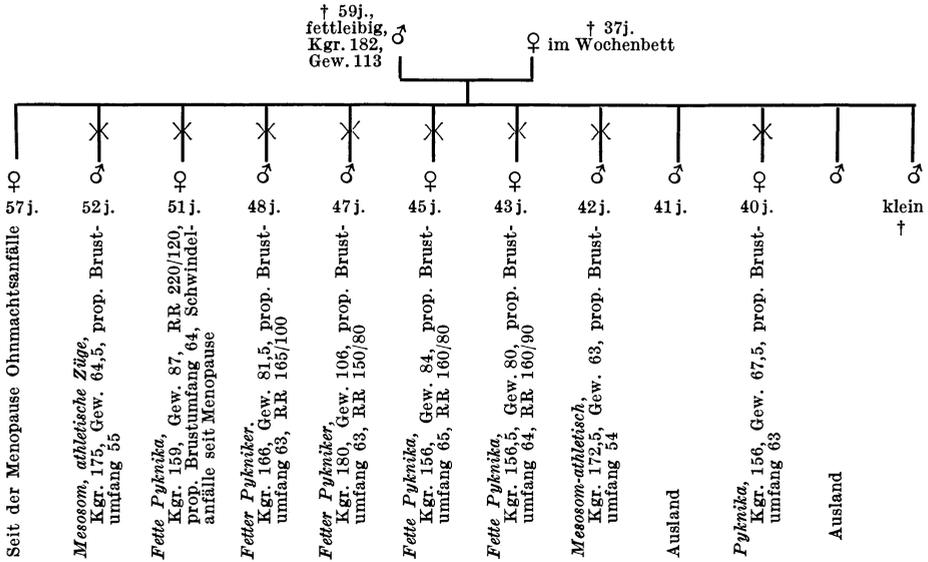


Abb. 52. Stammtafel 2: Vererbung des pyknischen Körperbaus. Die Gewichte in Kilogramm. (Nach CURTIUS, SCHLOTTER und SCHOLZ.)

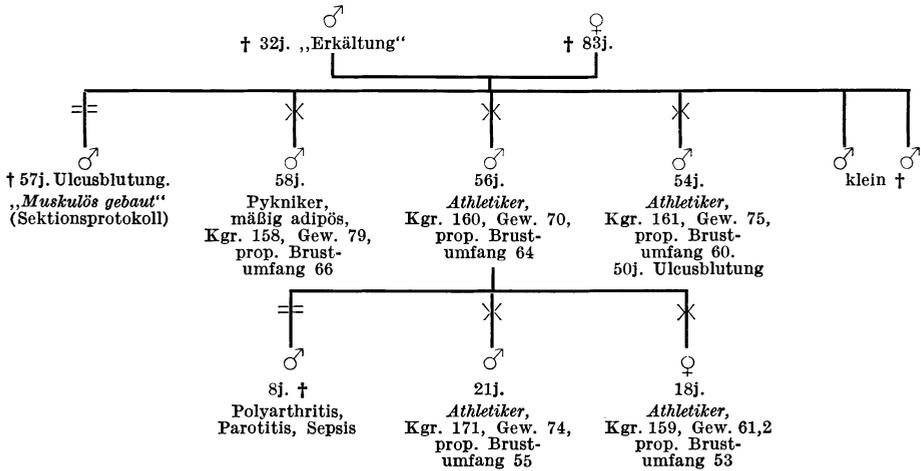


Abb. 53. Stammtafel 3: Vererbung des athletischen Körperbaus. (Nach CURTIUS, SCHLOTTER und SCHOLZ.)

Ein weiteres, schon 1928 von mir veröffentlichtes Beispiel familiärer Asthenie gibt folgende Stammtafel:

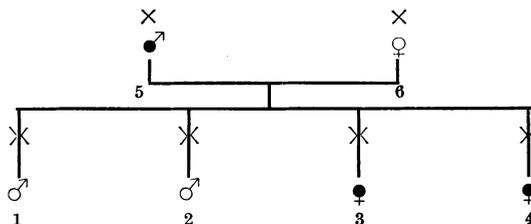


Abb. 54. Stammtafel 4: Familiäre Asthenie.

1. 22jähriger Arbeiter. Körpergröße 187, starke Varicen rechter Unterschenkel.
2. 21jähriger Elektrotechniker. Körpergröße 184. Starke Varicen rechter Unterschenkel.
3. 19jährige Haustochter. Körpergröße 174,5. Asthenisch: langer schmaler Thorax, Xiphoid etwas eingesunken. Spitzer Rippenwinkel. Thorax 75/69. RR 100/65. Asthenisches Tropfenherz (Rö.). Varicen beider Unterschenkel.
4. 16jährige Haustochter. Körpergröße 170,8. Asthenischer Thorax (wie Nr. 3). Maße 79/72.
5. 55jähriger Elektrotechniker. Körpergröße 182. Astheniker. Thorax schmal, lang. Spitzer Rippenwinkel. Nicht aktiv gedient. RR 120/80. Puls 56. Starke Varicen beider Unterschenkel. Plattfüße.
6. 48jährig. Körpergröße 172. Starke Varicen beider Unterschenkel.

Die Untersuchungen DAVENPORTS beziehen sich nur auf die Vererbung der Körpergröße. Die Untersuchungen SCHLEGELS betreffen die Familien von 7 Asthenikern. Unter den 80 mehr als 18 Jahre alten Geschwistern von 23 primären und sekundären Asthenieprobanden fand er 21 weitere Astheniker. Aus diesen Befunden und denjenigen bei den Eltern schließt er auf die einfach dominante Vererbung des leptosom-asthenischen Körperbaus. Die Anlage soll starken Manifestationsschwankungen unterworfen sein. Eine von W. ABEL stammende neuere zusammenfassende Darstellung der „Vererbung normaler morphologischer Eigenschaften des Menschen“ betrifft vorwiegend Einzelmerkmale und zeigt somit ebenfalls die Notwendigkeit der weiteren Erforschung der Erbbiologie des Gesamthabitus. Wenn J. LANGE 1939 schreibt: „Für die Erblichkeit des Körperbautyps gibt es brauchbare Untersuchungen nicht“, so ist diese Feststellung jedenfalls in bezug auf die nicht asthenisch-leptosomen Habitusformen noch heute berechtigt.

Bisher beschäftigte uns ausschließlich der äußere Körperbau, wie er durch Skeletproportionen, Muskelrelief und Fetтанlagerung bestimmt wird. KRETSCHMER hat auch sonstige Außenmerkmale in seine Symptomatologie einbezogen, so Kopf- und Barthaare, sowie die Haut, die beim Leptosomen als schlaff, beim Athletiker als straff, beim Pykniker als weich und anliegend geschildert wird. O. SCHALLWEGG hat neuerdings gründliche vergleichend histologisch-anthropometrische Untersuchungen über die Hautbeschaffenheit der verschiedenen Körperbautypen veröffentlicht mit dem Hauptergebnis, daß bei den Asthenikern Verdünnung der Haut, des Epithels und Coriums, geringere Zahl von Muskelbündeln und Haaren, schnellere und stärkere Abnahme und Abschlüpfung der Hornschicht, schnellere Papillen- und Epidermiszapfenatrophie, sowie eine frühzeitigere Abnahme der in der Jugend reichlicheren elastischen Fasern vorliegt. Die Pykniker verhielten sich im ganzen gegensätzlich. Die Arbeit enthält weiterhin wertvolle Angaben über die Abhängigkeit der Hautbeschaffenheit von Geschlecht und Alter. J. TILLNER fand keine Korrelationen zwischen Körperbautypen und Papillarlinienmustern. Bestimmte Beziehungen zwischen Komplexion und KRETSCHMER-Typen dürften nicht bestehen. Die übertriebene Bewertung der Komplexion für die Habitusbeurteilung (BERNH. ASCHNER) ist durch keine verwertbaren Korrelationsbefunde begründet.

Über die inneren Organisationsverhältnisse der Habustypen ist noch sehr wenig bekannt. Bei den Zuordnungen Leptosomie-Typus mikrosplanchnicus (VIOLA) und Pyknosomie-Typus makrosplanchnicus dürfte es sich vorwiegend um Vermutungen handeln. Die genauen Organmessungen BENEKES können deshalb nicht weiterhelfen, weil sie nicht in genügende Beziehung zum äußeren Habitus gesetzt wurden. STAUB hat nicht selten kleine hypoplastische Herzen (vgl. hierzu S. 127) bei kräftigen, wohlproportionierten Menschen gefunden.

Röntgenuntersuchungen W. R. MILLIS, die die Beziehungen des Körperbaus zu den inneren Organen betreffen, sind mir leider trotz großer Bemühungen nicht zugänglich gewesen. Bekannt ist die Häufigkeit eines ptotischen Magens bei Asthenikern (vgl. Abb. 55), ebenso wie diejenige eines schmalen, median gestellten „Tropfenherzens“ (F. KRAUS). APOSTOLAKIS stellte fest, „daß die Länge des Gesamtdarmes nicht von der Körpergröße oder der Länge des Rumpfes abhängt“. Dem entsprechen die Ergebnisse vergleichender Organmessungen bei Personen verschiedener Körperlänge, die unter ROESSLES Leitung durchgeführt und auf Grund der Originallisten von J. KAUP rechnerisch ausgewertet wurden (1926). Es ergab sich hierbei, daß das Gewicht der Innenorgane von der Körperlänge nur sehr wenig beeinflusst wird.

Tabelle 16. Innenorgangewichte nach Größenklassen (nach KAUP).

Organe	Mittleres Gewicht	Größenklassen				Zunahme in %
		163	168	173	178	
Gehirn . . .	1408 (232)	1370,4 (74)	1410,6 (75)	1426,4 (62)	1437 (21)	4,9
Nebennieren	14,4 (310)	14,2 (74)	14,4 (114)	14,4 (88)	15,0 (34)	5,6
Leber	1727 (122)	1669 (33)	1691 (44)	1694 (34)	1730 (11)	3,9
Nieren	301,3 (135)	295 (42)	304,4 (72)	301 (41)	300 (10)	1,8
Milz	155 (126)	155,1 (35)	132,9 (45)	156,0 (38)	167 (8)	7,7

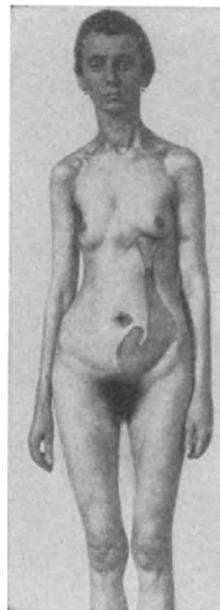


Abb. 55. Habitus asthenicus mit Ptose des Magens. (Nach G. KATSCHE.)

Die Zunahme der Organgewichte schwankt bei allen Organen im Mittel nur um etwa 5% statt um 20—30%, wie beim Vorliegen einer geometrischen Ähnlichkeit der Individuen anzunehmen wäre, wobei die Gewichte wie die dritten Potenzen der Lineardimensionen, also auch der Körperlänge, von Längensklasse zu Längensklasse ansteigen müßten, wie KAUP ausführt, um dann fortzufahren: „Genauer wäre eine Gegenüberstellung der Längensklassen mit den Kubikwurzeln der Organgewichte. Denn in dieser Weise sind lineare Maße in Vergleich gesetzt.“

Tabelle 17. (Nach KAUP.)

Organe in Kubikwurzel-Werten	Größenklassen der Länge				Zunahme in %
	163	168	173	178	
Gehirn	11,11	11,21	11,26	11,28	+ 1,6
Leber	11,86	11,91	11,92	12,0	+ 1,2
Nieren	6,66	6,73	6,70	6,69	+ 0,6
Milz	5,37	5,10	5,38	5,51	+ 2,5

Die Linearmaße von Gehirn, Leber, Nieren und Milz bleiben, wie man sieht, innerhalb der vier Längensklassen nahezu unverändert. Es ergibt sich somit, daß die lebenswichtigen Innenorgane innerhalb der gewöhnlichen Längensvariabilität nur sehr wenig beeinflusst werden (KAUP). Ähnlich waren die Ergebnisse

für die Abhängigkeit der Organgewichte vom Körpergewicht. Nur die Milz zeigte eine gleichsinnige Zunahme.

Im Gegensatz zu den erstgenannten Ergebnissen der ROESSLE-KAUPschen Untersuchungen zeigten das Herz und die Blutdrüsen (Hoden, Schilddrüse, Pankreas) ein deutlich gleichsinniges Variieren im Sinne der Körperlänge. Bei den Nebennieren — über die spezielle Untersuchungen aus ROESSLES Institut von SCHILF durchgeführt wurden — liegen die Verhältnisse jedoch anders.

PEARL und Mitarbeiter untersuchten das Gewicht endokriner Organe bei 1272 Sektionsfällen. Die durchschnittliche Menge der Blutdrüsen (Nebennieren, Schild- und Nebenschilddrüse, Hypophyse, Epiphyse, Keimdrüsen) pro kg des Körpergewichts war bei Asthenikern größer als bei Pyknikern. Bei dem Thymus verhielt es sich umgekehrt. Im Bestreben der „objektiven Darstellung der Relationen, die zwischen den einzelnen Eigenschaften eines Organismus vorhanden sind“, hat RAUTMANN wertvolle Untersuchungen über die „korrelative Variabilität“ der Herzgröße durchgeführt. Daß die Herzgröße des Menschen vom Körpergewicht durchschnittlich am stärksten abhängt, weniger von seinem Brustumfang und seiner Körpergröße, war bekannt. Mit Hilfe der vergleichenden Korrelationsberechnung konnte RAUTMANN das verschiedene Abhängigkeitsverhältnis zwischen der Herzgröße und den drei anderen Faktoren zahlenmäßig festlegen.

Die Korrelationskoeffizienten betragen: für Herzgröße/Körpergewicht + 0,49, für Herzgröße/Brustumfang + 0,28, für Herzgröße/Körpergröße + 0,16. Es wäre sehr wertvoll, wenn diese Untersuchungen auch auf die primären Habustypen ausgedehnt würden.

Einiges ist bekannt über die Beziehungen von Körperbau und Schleimhautbeschaffenheit. M. SCHWARZ fand bei Asthenikern eine dünne, zarte, blasse Nasenschleimhaut sowie vorwiegend weiche und zerklüftete Tonsillen, bei „Sthenikern“ (unter denen er Pykniker und Athletiker zusammenfaßt) eine dicke, derbe, gut durchblutete Nasenschleimhaut und eher derbe, auch kleine und an der Oberfläche glatte Tonsillen (nach W. ALBRECHT 1940 und M. SCHWARZ). Dazu passen nur teilweise die Angaben von HUECK und EMMERICH: „Solche Typen mit übermäßig starker Hyperplasie der Tonsillen, der Zungenbalgdrüsen und der Neigung zu Lymphdrüsenvergrößerung, Typen mit dicker, etwas ödematöser Haut scheinen uns beim pyknischen Typ sehr viel öfter vorzukommen als beim asthenischen.“ Mit Recht stellen die Verfasser jedoch fest, daß sich der Lymphatismus mit keiner der drei Hauptkörperbauformen KRETSCHMERS deckt.

Damit sind unsere Kenntnisse über Körperbau und Organisation schon so ziemlich erschöpft.

Etwas umfangreicher aber auch noch keineswegs genügend sind die Befunde über **Beziehungen von Habitus und funktionellem Verhalten**. Es handelt sich teils um die Feststellung von Einzelbeziehungen, teils um den Versuch, das funktionelle Verhalten des Gesamtorganismus unter konstitutionsbiologischen Gesichtspunkten zu analysieren. Von jenen erstgenannten Befunden sei folgendes erwähnt. BONORINO will gefunden haben, daß Astheniker zu Achylie und Subacidität, die Vertreter der übrigen Habitusformen zu Supercidität neigen. Nach M. MASSLOW sollen Astheniker einen fermentreichen Magen-, dagegen einen fermentarmen Duodenalsaft sezernieren. Weiter seien kräftige Amyolyse und große Alkalireserve für sie charakteristisch. Der Arthritiker (= Pykniker) soll einen hypaciden, fermentarmen Magensaft haben. Ob diese in sich nicht sehr wahrscheinlichen und widerspruchsvollen Angaben zu Recht bestehen, müßten eingehende Nachprüfungen erweisen, zumal ALEKSANDROV keinerlei feste Beziehungen der genannten Art feststellen konnte. Nach PERÉMY soll die endogene Harnsäureausscheidung bei Leptosomen und Athletikern größer sein als bei

Pyknikern. HIRSCHS Zuckerbelastungsversuche mit dem Ergebnis einer diabetoiden Kurve bei Pyknikern und dem Auftreten einer starken hypoglykämischen Nachschwankung bei Leptosomen passen gut zu entsprechenden klinischen Befunden (vgl. z. B. unseren Fall S. 61) und zu den Stoffwechselbefunden JAHNS bei Asthenikern. Auch Untersuchungen MALLS über die Reaktion des Kohlehydratstoffwechsels auf das thyreotrope Vorderlappenhormon Elityran fügen sich gut ein. Bei Pyknikern fand er eine Tendenz zur Erhöhung, bei Leptosomen zur Senkung des Blutzuckerspiegels.

KURAS untersuchte die Blutdruckreaktion auf intravenöse Sympatolgaben bei einigen Leptosomen, Athletikern und Pyknikern. Leptosome zeigen steilen Anstieg und langes „Nachschleppen“. Die Kurve des Athletikers ist im Anstieg gleich, erreicht jedoch schneller den Ruhewert. Den langsamsten Anstieg zeigt die Kurve des Pyknikers; dabei beträgt die maximale Steigerung kaum die Hälfte derjenigen des Leptosomen. Aus seinen Befunden schließt KURAS beim Pykniker auf einen hohen, beim Leptosomen auf einen niedrigen Sympathicotonus, wofür jedoch keine sonstigen klinischen Anhaltspunkte mitgeteilt werden. Die Befunde KURAS' stehen in einigem Widerspruch zu denjenigen, die HERTZ mittels Adrenalinproben bei den Körperbautypen gewonnen hat. HERTZ fand „fließende Übergänge“ in den Reaktionen der einzelnen Körperbaugruppen, wenn auch gewisse Charakteristika der einzelnen Habitusformen vorhanden waren. Bezüglich der vago- bzw. sympathikotonischen Reaktionsweise zeigten die drei Gruppen keine Unterschiede. Die von KURAS gegebene Deutung dieser Unterschiede gegenüber seinen Befunden ist nicht recht überzeugend. Man muß vielmehr bei all diesen Versuchen pharmakologischer Konstitutionsdiagnostik auf die große Fragwürdigkeit der gewonnenen Ergebnisse hinweisen, die später (S. 208) eingehender besprochen wird.

Bezüglich der Beziehungen von Körperbau und vegetativer Labilität hat sich auf Grund klinischer Eindrücke die Ansicht gebildet, daß die derart Behafteten meist Leptosome seien (EPPINGER und HESS, v. BERGMANN, SIEBECK, WESTPHAL). Dem entsprechen auch manche eigenen kasuistischen Befunde.¹ Im Gegensatz hierzu steht BORCHARDTS, allerdings unbefriedigende Identifizierung von Pyknosomie und „Status irritabilis“ (vgl. S. 253), der durch erhöhte Reizbarkeit und Erregbarkeit aller Organe gekennzeichnet sein soll. Auch sonst gibt es hier viele Widersprüche. Während nach CASTELINO sowie ORATOR und PÖCH die „Megalosplanchniker“ (Pykniker) als vagotonisch, die „Mikrosplanchniker“ (Leptosome) als sympathicotonisch geschildert werden, identifiziert TSCHERNOBOUTZKY die Vagotoniker mit den Lepto-, die Sympathicotoniker mit den Pyknosomen, was den oben genannten Befunden von KURAS entsprechen würde. Weitere Schrifttumsangaben finden sich bei CATSCH und OSTROWSKY (1942), die erstmals exakte, an genügend großem Beobachtungsgut — 1961 Fälle unserer Abteilung — angestellte Untersuchungen zu dieser Frage durchgeführt haben, und zwar im wesentlichen mit dem negativen Ergebnis, daß sich Zeichen vegetativer Übererregbarkeit bei den verschiedenen Körperbauformen in ziemlich gleichmäßiger Verteilung finden. Allerdings scheint es, daß die Manifestation gewisser vegetativer Einzelsymptome durch das Vorliegen eines bestimmten Körperbautyps begünstigt werden kann; bei Männern z. B. Hitzewallungen durch den pyknischen und athletischen Habitus, bei Frauen Erythema fugax durch den pyknischen Habitus. An einem anderen Beobachtungsgut, nämlich 200 Ulcuskranken, die E. KAUFMANN auf meine Veranlassung eingehend konstitutionspathologisch untersuchte, konnte dagegen eine gleichsinnige überdurchschnittliche Erhöhung des Anteils von Vagotonikern und Leptosomen nachgewiesen werden (vgl. S. 96).

¹ Vgl. die Fälle S. 211 Nr. 1, S. 213 Nr. 4, S. 214 Nr. 5, S. 75, 84.

Unter Jugendlichen will SCHLESINGER in Reihenuntersuchungen vegetative Labilität häufiger bei Asthenikern als bei Pyknikern gefunden haben. Mir scheint allerdings auch im allgemeinen leptosomer bzw. asthenischer Habitus die Manifestation vegetativer Labilität zu fördern, wie die später genannten Beispiele (S. 211f.) sowie besonders deutlich die folgende Beobachtung zeigen:

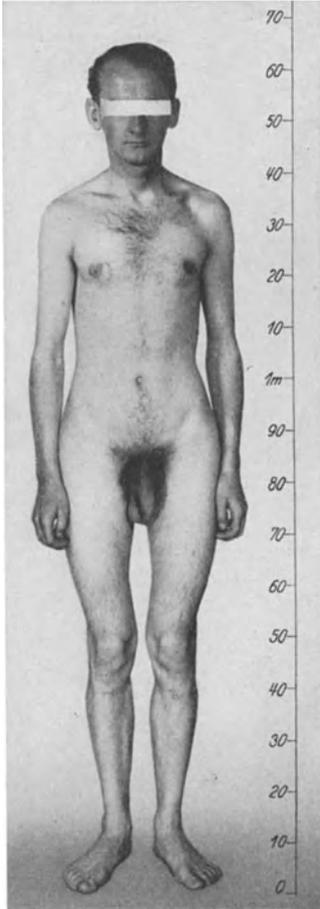


Abb. 56. Vegetativ und psychisch labiler, grazil-hypoplastischer Astheniker.

Paul X., 23 Jahre. Musiker. Von klein an sehr zart. Hatte zahlreiche Kinderkrankheiten, u. a. Scharlach und Diphtherie, ferner Gelbsucht. Wegen „Herzfehlers“ vom Schwimmunterricht befreit. „Alle naselang“ Anginen. Klagen: Nach Anstrengungen, ferner nach zu wenig Schlaf (Beruf!) Herzklopfen, Puls bis 130. Keine Atemnot. Seit Jahren plötzliche *Anfälle von vorübergehender Sehstörung* (nur schwarze Punkte). Dauer bis $\frac{1}{2}$ Minute. Dabei starke, nicht halbseitige Kopfschmerzen ohne Erbrechen oder Übelkeit. Seit der Kindheit *chronische Magenbeschwerden*: Erbrechen nach Fett, häufig Übelkeit und krampfartige Magenschmerzen, unabhängig vom Essen, jedoch stark abhängig von Erregungen. Mußte wegen der Krämpfe einmal Wehrmachtstournee im Ausland nach 4 Tagen abbrechen. Stuhlverstopfung, gelegentlich auch Durchfälle. Öfters Schwindel. Sehr nervös, leicht erregbar. Kann sich aber stark beherrschen. Aus einem Brief des Pat.: „Es gibt Menschen, zu denen auch ich gehöre, die mit allen möglichen versteckten körperlichen Schäden zu kämpfen haben, keinem davon merken lassen. Zur Lösung der ihnen gestellten Aufgaben müssen sie bis an die Grenze der Leistungsfähigkeit gehen. Das kann nur mit großer Energie und außerordentlichem Willen geschafft werden und gerade dieser Wille wird von Herrn Dr. X. Y. angezweifelt.“ P. mußte wegen stärkster Beschwerden nach körperlicher Anstrengung aus dem RAD. entlassen werden mit der Diagnose „nervöser Magen“ bzw. „Konstitutionelle Asthenie, die sich sowohl auf körperlichem, wie auf seelischem Gebiet äußert. Es ist glaubhaft, daß ihn die Strapazen des RAD. außerordentlich mitnehmen. Ist für den eigentlichen Arbeitsdienst nicht geeignet.“

Schwester 17jährig † an Lungentuberkulose, war sehr zart, von gleichem Körperbau wie Pat. Letzteres gilt auch vom *Vater*, der ebenfalls ein „schweres nervöses Magenleiden“ hat und nur 164 cm groß und 44 kg schwer ist. Dauernd schlapp. Zeitweise sehr erregt. Nur beschränkt arbeitsfähig. Röntgenologisch niemals Ulcus nachgewiesen (eingehende Krankengeschichte liegt vor). *Mutter* etwa 147 cm groß, sehr zart und infektionsanfällig (Anginen, Erkältungen, Gelenkrheumatismus), viel schlapp, sehr erregbar. Lebende 23jährige Schwester o. B. (157,2 cm, 51 kg, Thorax 73,5, mesosom mit leicht leptosomem Einschlag). Stets gesund. Bruder der Mutter 22jährig † an Lungentuberkulose.

Befund: 164,4 cm, 46,7 kg. Thorax 81. Indices: PLATTNER I, II, III und IV, ROHRER, KRETSCHMER, Akromiokristalindex und proportioneller Brustumfang (49) ergeben asthenische Werte.

Asthenischer Habitus, rachitische Schmelzhypoplasien. Tonsillen stark hypertrophisch, Herz klein, sonst Thorax Rö. o. B. Puls im Liegen 60, im Stehen 88¹. Dabei starke respiratorische Arythmie. Viel kalte Hände und Füße. Capillarmikroskopisch mäßige Angiospasmen.

Rö. Magen 10. 3. 39: ziemlich schwere Gastroduodenitis: Magen schlaff, starke Ptose, Nüchternsekret, „Pylorus überhaupt nicht richtig geschlossen“. Starke Schleimhautschummerung des Magens. Stark vermehrtes Sekret im Duodenum und oberen Dünndarm und gleichsinnige Schleimhautveränderungen wie im Magen. Für Ulcus kein Anhalt.

¹ Dies Symptom, wie bekanntlich auch die verstärkte respiratorische Arythmie, wird von EPPINGER und HESS als charakteristisch für Vagotoniker bezeichnet.

19. 6. 39 (nach Therapie, Rauchabstinenz):Schleimhaut o. B. Kein Nüchternsekret. (Beide Untersuchungen von Doz. Dr. B. KOMMERELL). Zur Zeit keine subjektiven Magenbeschwerden. 6. 6. 41 bei erneuten starken Magenbeschwerden, ziemlich viel Nüchternsekret. Schleimhautfalten wieder etwas verbreitert. Langer tiefstehender Magen.

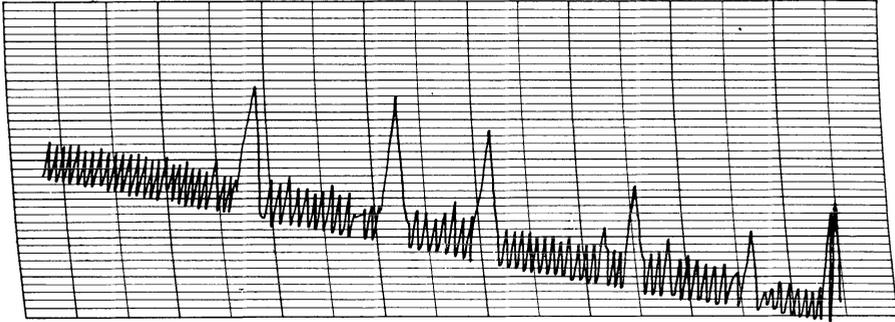


Abb. 57. Starke Unregelmäßigkeit der Atmungskurve bei dem vegetativ, besonders vagotonisch labilen Astheniker¹ (vgl. Abb. 56).

Sonst intern und neurologisch bei eingehender Untersuchung o. B. (auch Ekg, Magensaft, G.U., Blutstatus usw.).

Diagnose: Gracil-hypoplastischer Astheniker. Vegetative Labilität (Migräne mit starkem Flimmerskotom, schwere rezidivierende Gastritis, Obstipation, Vasomotorenlabilität). Psychasthenie.

Der vorstehende Fall dient zugleich als Beispiel der — erblichen — gracilen Konstitution, die man mit SALTYKOW von der Asthenie abtrennen kann. Die betreffenden Personen sind nach SALTYKOW untermittelgroß, leptosöm, ihr Rumpf ist lang, der Brustumfang steht unter dem Mittel. Das Becken ist relativ eng. Die Unterlänge ist relativ gering, der Kopf oft relativ groß.

Vielleicht ist manches von den später (s. S. 98) mitgeteilten ungünstigen Einwirkungen der Leptosomie auf den Krankheitsverlauf auf ähnliche pathogenetisch-dispositionelle Momente zurückzuführen.

Verschiedene Autoren haben sich mit den Beziehungen zwischen Habitus bzw. einzelnen Körpermaßen und *Vitalkapazität* beschäftigt, u. a. H. GÜNTHER, der zwischen Lungenkapazität und Körpergröße, Körpergewicht, Stammlänge, sowie Brustumfang durchgehend recht erhebliche Korrelationen feststellte. Der Korrelationsindex beträgt durchschnittlich +0,5. Ein von GÜNTHER aufgestellter „konstitutioneller Index der Lungenkapazität“ soll die Beziehungen der individuellen Variabilität der Lungenkapazität zum Körperbau ausdrücken:

$$J = \frac{100 \sqrt[3]{\bar{C}}}{L}; \quad (C = \text{Lungenkapazität}, L = \text{Körpergröße}).$$

Das arithmetische Mittel beträgt für erwachsene Deutsche 93, die Streuung $\pm 4,38$. Der Index scheint während des individuellen Lebens relativ konstant zu bleiben. Nachprüfungen GRIMMS zufolge ist der Index „ein zur Herausarbeitung von alters-, sozial- und berufstypischen Unterschieden, ebenso wie von Geschlechtsunterschieden sehr gut geeignetes funktionelles Merkmal“.

Auch TSCHERNOROUTZKY hat Vitalkapazität und Körpergröße, ferner Vitalkapazität und Körpergewicht in indexmäßige Beziehungen gesetzt, wobei er besonders die Verschiedenheiten beider Geschlechter berücksichtigte; es ergab

¹ Störungen des Atmungsrythmus, die sich auf der Kurve in rasch aufeinanderfolgenden Inspirationen, unvollkommenen Expirationen und Atempausen zu erkennen geben und bei bloßer Inspektion nicht wahrgenommen werden können, beschreiben EPPINGER und HESS als charakteristisch für Vagotoniker. Es dürfte sich jedoch um eine psychogene Störung handeln. Die Kurve soll als Illustration der psychischen Labilität bei vegetativ Übererregbaren dienen.

sich, daß Atmungsfunktion und Körperbau zweifellose Beziehungen besitzen. Weiteres Schrifttum zu dieser Frage findet sich bei v. EICKSTEDT (1938, S. 792), und GROSS, der die Zusammenhänge von Vitalkapazität und Körpergröße untersucht hat.

SCHLEGEL fand bei Asthenikern die Durchschnittswerte der Muskelchronaxie unter denjenigen von Athletikern liegend, gibt jedoch an, daß es sich um „relativ geringe und wenig fixierte Abweichungen“ handle. Mittels des F. LANGESchen Nachströmungsversuches konnte er weiterhin bei 21 Asthenikern, im Gegensatz zu Vergleichspersonen, eine Übererregbarkeit des Gefäßsystems feststellen. „Die Einzelergebnisse sind aber auch bei diesem Versuch so schwankend, daß sie sich nicht zu vergleichender Prüfung in einem Familienkreise eignen.“

Sehr hypothetisch sind die von einigen Autoren geäußerten Anschauungen über **Habitus und Blutdrüsensystem**. PENDE nimmt im Anschluß an VIOLA bei den Breitgebauten eine Hypo- bei den Langgebauten eine Hyperfunktion der Schilddrüse an. Wenn v. EICKSTEDT sich ihm anschließend Bezeichnungen wie „unterthyreotische Breitform“ mit Beziehungen zum pyknischen Habitus, „unterpluriglanduläre Magerform“ mit Beziehungen zum „sehnig leptosomen“ Habitus, „überparathyreoidale (?)¹ Grobform“ mit Beziehungen zum „weich-athletischen“ Habitus, „unterthymöse (?)¹ Urform“ mit Beziehungen zum „derb-athletischen“ Habitus einführt, so kann hierin, auch in der zurückhalten- den Formulierung des Autors, nicht einmal eine zweckmäßige Arbeitshypothese gesehen werden, vielmehr eine Nomenklatur, die Kausalzusammenhänge vertauscht, die vom klinischen bzw. physiologischen, d. h. hier entscheidenden Standpunkte aus, größtenteils durchaus unwahrscheinlich sind. Ebenso unbegründet erscheint CASTALDIS Versuch, den Breitbau mit einer Überfunktion des Vagus, den Langbau mit einer solchen des Sympathicus in Zusammenhang zu bringen.

Derartige Hypothesenbildungen sind wohl auch der Grund für terminologische Verwirrungen, die in der Konstitutionstypologie häufig sind. Wenn v. EICKSTEDT — übrigens in völligem Gegensatz zu seiner eben erwähnten Äußerung — den Pykniker für identisch mit dem B-Typus erklärt², andererseits GUTZEIT und LEHMANN äußern, es handle sich bei den B- und T-Typen JAENSCHS um Menschen, „die sich nicht in die KRETSCHMERSchen Konstitutionen einordnen lassen“, so ist beides irrtümlich. Der B-Typ (abgekürzt von Basedow) ist identisch mit der altbekannten hyperthyreotischen Konstitution und bezeichnet lebhaft, hypermotorische Menschen mit leichtem Exophthalmus, Glanzaugew usw. Diese Menschen sind häufig leptosom — vgl. hierzu R. v. HOESSLIN, STRAUSS —, sie können aber auch einem anderen Körperbautyp angehören, genau wie ja etwa Magengeschwür und Migräne bzw. die zu beiden disponierende angiospastische Diathese eine gewisse, aber keineswegs 100%ige Beziehung zum Schlankwuchs haben vgl. unser 1943 von E. KAUFMANN veröffentlichtes Beobachtungsgut). Die körperbauliche Einordnung eines Menschen betrifft eine Seite seines Erscheinungsbildes, die endokrine Reaktionslage, der Stoffwechsellage usw. eine andere, die funktionelle. Nur im Verlauf einer mehrdimensionalen Analyse gelingt es, die Individualkonstitution eines Menschen zu beschreiben, es ist unmöglich, einen Menschen durch ein Typensystem allein genügend zu charakterisieren.

Die wenigen tatsächlichen Angaben über Körperbau und endokrines System zeigen ein recht loses Abhängigkeitsverhältnis. So konnte E. SCHLESINGER keinen Zusammenhang zwischen Kropf und Körperbau bei Jugendlichen feststellen. Dem entspricht es bis zu einem gewissen Grade, daß HÖJER in Schweden

¹ Das Fragezeichen stammt vom Verfasser.

² Der Fehler dürfte auf die S. 50 wiedergegebene, auch von v. EICKSTEDT verwertete Tabelle v. ROHDENS zurückzuführen sein.

keine Unterschiede der Kropfhäufigkeit bei Schweden, Finnen und Lappen beobachtete. Entgegen dem von NEURATH aufgestellten „Wachstumsgesetz“ konnte E. HAAS, die auf meine Veranlassung 994 junge Mädchen daraufhin untersucht hat, nur eine sehr geringe Korrelation zwischen Körpergröße und Menarche-Alter feststellen; der Korrelationsindex betrug nur $+ 0,092 \pm 0,031$. E. HAAS fand auch keine Korrelation zwischen Körpergröße und Habitus einerseits, Behaarung andererseits. Die Angabe GIGONS (1923), daß Frauen mit zartem Skelet „sehr oft“ starke, Frauen mit kräftigem Skelet sehr oft geringe Entwicklung der Brustdrüsen zeigen sollen, ist zahlenmäßig nicht belegt. Da im allgemeinen Pyknikerinnen zu geringerer Körpergröße und stärkerem Fettansatz neigen, ist ein derartiger Zusammenhang immerhin möglich. Wichtig sind HOFSTÄTTERS Angaben über den Zusammenhang von Körperbau und pathologischer Amenorrhöe. Unter den betreffenden Kranken fand er 65% Leptosomen (bei $\frac{3}{4}$ derselben Heilung), 20% Pyknikerinnen und 15% Dysplastikerinnen. Bei fetten Pyknikerinnen waren die Heilungsaussichten schlecht. Weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet scheinen sehr wünschenswert. BORCHARDT (1926) ist durchaus Recht zu geben, wenn er trotz gelegentlicher hypogentiler und hypoadrenaler Erscheinungen bei Asthenikern (vgl. S. 102) folgenden Rat gibt: „Man wird gut tun, nicht zu kritiklos solche Habitusveränderungen ausschließlich auf Blutdrüsenanomalien zurückzuführen, da das wesentlichste ätiologische Moment hier sicher wo anders liegt.“ Auch bei der Entstehung des pyknischen Habitus spielen nach BORCHARDT „die Blutdrüsen nur eine untergeordnete Rolle.“ Auch HANHART hat sich neuerdings (1940) gegen eine Überwertung des endokrinen Systems für die Habitusentwicklung ausgesprochen.

Wie oben erwähnt, haben sich einige Forscher bemüht, eine den *Gesamtorganismus* umfassende, vorwiegend **stoffwechsel-physiologisch begründete**, aber letzten Endes an den körperbaulichen Konstitutionsbegriffen orientierte **Konstitutionstypologie** aufzubauen. Nachdem schon frühere Autoren (GROTEL, MJASSNIKOW, TSCHELZOW, TSCHERNOROUTZKY: zit. nach CATSCH 1941) Untersuchungen über die Stoffwechselverhältnisse bei verschiedenen Körperbauformen durchgeführt haben (vgl. auch die obigen Angaben über Körperbau und funktionelles Verhalten), bemühten sich neuerdings D. JAHN sowie O. BICKENBACH um diese Fragen. Die Autoren, vor allem JAHN, gingen allerdings nicht von den charakteristischen Habitusformen aus, sondern von der Leistungsfähigkeit ihrer Versuchspersonen. JAHN stellte den Begriff der „klinischen Asthenie“ auf, der leistungsschwache, leicht ermüdende, über habituelle Kopfschmerzen, Übelkeit, Herzklopfen, Obstipation, Verstimmungen klagende, vasolabile Menschen mit Schweißneigung, häufig auch mit Bradykardie, Hypotension und Akrocyanose umfaßt, die zwar oft, aber durchaus nicht regelmäßig, dem asthenischen, vielmehr auch dem dysplastischen, selten dem pyknischen Körperbautyp angehören. Es leuchtet ohne weiteres ein, daß durch dies methodische Vorgehen die Verwertbarkeit der JAHNSchen Ergebnisse stark eingeschränkt wird, da sein Personenkreis ja im wesentlichen dem der vegetativ, besonders vagotonisch Stigmatisierten, nicht aber dem entspricht was nun einmal mit Habitus asthenicus bezeichnet wird. Des weiteren können postinfektiöse Schwächestände und andere rein exogene Störungen zu genau dem gleichen Symptomenkomplex führen. JAHN selbst weist darauf hin, daß seine Stoffwechselasthenie durch seelische Erregungen hervorgerufen werden kann. Wie neuerdings von physiologischer Seite hervorgehoben wird (v. MURALT, vgl. unten S. 299) sind abnorme Ermüdbarkeit und Leistungsschwäche in sehr vielen Fällen vorwiegend psychogener Natur, dem entsprechen zahllose alltägliche Erfahrungen aus der Sprechstunde des Allgemeinpraktikers und Internisten. Die Wandelbarkeit und ätio-

logische Uneinheitlichkeit dieser vieldeutigen „klinischen Asthenie“ geht u. a. daraus hervor, daß das Syndrom nach SCHLEGELs Befunden bei ein und derselben Person nach einiger Zeit ganz verschwinden kann.

„Der Ausfall des Arbeitsversuches ist eine augenblickliche und bis zu einem gewissen Grade auch augenblicksgebundene Antwort des Organismus und entsprechend zu bewerten. Der Habitus asthenicus scheint eine genetische Einheit, während der JAHNSche Symptomenkomplex Asthenie in seiner weitesten Fassung durch die verschiedensten Umweltwirkungen auslösbar und somit erblich zusammengesetzter Natur ist“ (SCHLEGEL).

SCHLEGEL fand die „Stoffwechsellasthenie“ nur bei 7 von 12 Habitusasthenikern bzw. Leptosomen. Ein weiteres methodisches Bedenken richtet sich gegen JAHNS Befunde insofern, als sie hauptsächlich an Schizophrenen, Epileptikern und Psychasthenikern gewonnen wurden; SCHLEGEL, der — wie gesagt — die JAHNSchen Befunde nur bei einem Teil seiner Habitusastheniker nachweisen konnte, erinnert daran, „daß es sich bei den JAHNSchen Versuchspersonen überwiegend um Menschen gehandelt hat, die durch irgendwelche stärkeren Beschwerden mit der Klinik in Berührung kamen“, während seine eigenen Versuche durchweg Personen betrafen, „die nur nach dem äußeren Habitus asthenicus aus der Gesamtheit einiger Altersjahrgänge herausgelesen wurden“. Es bleibt also abzuwarten, inwieweit die Befunde JAHNS für die Asthenie im üblichen Wortsinn wirklich allgemeine Geltung besitzen.

Trotz dieser Bedenken verdienen die Befunde JAHNS zweifellos großes Interesse und fordern zur Nachprüfung auf möglichst breiter Grundlage und vor allem bei körperbaulich klar definierten Gesunden auf. JAHN findet bei seinen Stoffwechsellasthenikern eine Steigerung der auch normalerweise vorhandenen Überkompensationsleistungen des Organismus auf funktionelle Beanspruchung. Im Arbeitsversuch kommt diese Regulationsstörung, die vor allem das Säure-Basen-Verhältnis und in zweiter Linie auch den Kohlehydratstoffwechsel betrifft, in folgenden Befunden zum Ausdruck: die CO_2 -Abatmung durch die Lungen, die Salzsäureproduktion durch den Magen sind gesteigert, zugleich findet nach kurzem Anstieg ein rascher Sturz der Blut-Milchsäure und oft auch ein bis zu hypoglykämischen Werten verstärktes Absinken des Blutzuckers statt. Um eine überstarke Alkalose infolge der starken Säureabgabe zu vermeiden, werden vermehrt alkalische Phosphate mit dem Urin ausgeschieden. Der Grundumsatz soll erniedrigt, der Blutjodgehalt erhöht sein. JAHN erörtert die Beziehungen seiner Asthenie zur Neuropathie, zur Hyperthyreose und zu allergischen Vorgängen, die dadurch in den Blickkreis gerückt würden, weil sie bekanntlich weitgehende Parallelen zur experimentellen Histaminwirkung aufweisen und weil diese wieder zu einem dem stoffwechsel-asthenischen Syndrom ähnlichen Wirkungsbilde führen soll. Was JAHNS theoretische Begründung seiner Stoffwechsellasthenie betrifft, so trägt sie zweifellos in vielen Punkten noch durchaus hypothetischen Charakter, so etwa, wenn die Schilddrüsenvergrößerung bei der Asthenie bei niederem Grundumsatz als Kompensationsvorgang infolge einer Minderung der Hormonwirkung durch die Entsäuerung gedeutet wird. Auch ist als wesentlich zu betonen, daß sich beim Astheniker keinerlei Stoffwechselveränderungen als spezifisch nachweisen lassen, die nicht auch beim gesunden Menschen beobachtet werden können.

Auch O. BICKENBACH hat sich um die physiologischen Vorgänge bei Asthenikern bemüht, daneben aber auch „Athleten“ und „Normale“ untersucht¹. Auch für ihn ist die Körperbautypologie nur von nebensächlichem Interesse. Ob es sich etwa bei seinen Athleten wirklich um Athletiker im Sinne KRETSCHMERS handelt, wie sie z. B. durch unsere Abb. 42, 43 a und 120 wiedergegeben werden, läßt sich

¹ Daß eine derartige Gegenüberstellung logisch kaum begründet sein dürfte, wurde oben in Übereinstimmung mit KRETSCHMER gezeigt (S. 66).

aus der kurzen Bemerkung, daß die betreffenden Personen dem SIGAUDSchen Type musculaire entsprachen (vgl. dazu S. 51) nicht entnehmen. BICKENBACH, der hauptsächlich die Blutkreislauf- und Atmungskorrelationen studierte, fand, daß der Athletiker seine „durch die Größe der Körperoberfläche definierte aktive Körpersubstanz in der Ruhe stärker durchblutet als der Astheniker“. Die zirkulierende Blutmenge ist bei diesem vermindert, die Kreislaufzeit verlängert, die Atmung oberflächlich und beschleunigt. Der Kreislauf des Asthenikers arbeitet unökonomisch und auf einem ständig erhöhten Niveau, insofern er im Vergleich mit dem Athleten „eine relativ kleinere Blutmenge durch ein größeres Minutenvolumen häufiger umtreibt“. In diesen Verhältnissen sieht BICKENBACH die verminderte Anpassungsbreite und Leistungsfähigkeit des Asthenikers begründet.

Bezüglich der Beziehungen von Körperbau und Normalpsychischem wie Charakter, Temperament, Affektivität, Farb- und Formempfindlichkeit, Intelligenz sei auf die neueren Darstellungen KRETSCHMERS und ENKES in Band II des Handbuches der Erbbiologie verwiesen. Ebenda (Bd. V) behandelt JUST die Frage Habitus und Schultüchtigkeit.

Als Abschluß dieses Kapitels soll die wichtigste Frage aus dem Gebiet der Körperbauforschung besprochen werden, diejenige nach den Beziehungen von **Habitus und Krankheitsdisposition**. Das Gesamtergebnis der zahlreichen einschlägigen Untersuchungen läßt sich mit den Worten von HUECK und EMMERICH zusammenfassen, „daß es keine Krankheit gibt, die ausschließlich nur eine Körperbauform befällt. Wer das von der Typenforschung erwartet, verlangt zu viel von ihr. Wir können nur von einer Disposition, einer besonderen Anfälligkeit eines Konstitutionstyps zu der einen oder anderen Krankheit sprechen.“

Als interessantestes Ergebnis ist KRETSCHMERS Feststellung der Beziehung zwischen Körperbau und den beiden großen Gruppen der endogenen Psychosen zu nennen. Bezüglich Einzelheiten sei auf das Sonderschrifttum verwiesen (KRETSCHMER, v. ROHDEN). Die wesentlichsten Einzelergebnisse gehen aus der folgenden, KRETSCHMER (1940) entnommenen Statistik hervor, die sein Schüler WESTPHAL über 8099 Fälle des Schrifttums zusammengestellt hat.

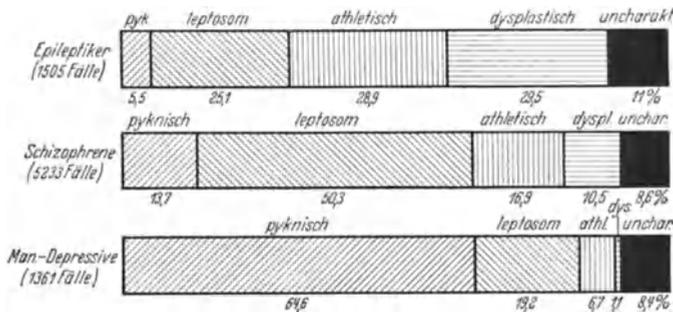


Abb. 58.

Die Befunde KRETSCHMERS wurden also bestätigt, nämlich das starke Überwiegen der leptosom-athletischen im Vergleich mit der pyknischen Gruppe bei den Schizophrenen, das umgekehrte Verhalten bei den Manisch-Depressiven, die Häufigkeit der Dysplastiker bei den Schizophrenen und Epileptikern, sowie schließlich ihr hochgradiges Zurücktreten bei den Manisch-Depressiven.

Hat sich somit die Habitusforschung auf dem Gebiet der Psychiatrie als eine der wichtigsten ätiologischen, und im Rahmen der Strukturanalyse und Prognostik auch pathogenetischen, Erkenntnisquellen erwiesen, so ergeben sich

zwischen organischen Nervenkrankheiten, insbesondere Heredodegenerationen und Körperbau im allgemeinen keine gesetzmäßigen Wechselbeziehungen, worauf vor Jahren schon REDLICH in seinem Aufsatz „Konstitution und organische Nervenkrankheiten“ hingewiesen hat. Es muß allerdings bemerkt werden, daß sich die neurologische Körperbauforschung nach Umfang wie Gründlichkeit

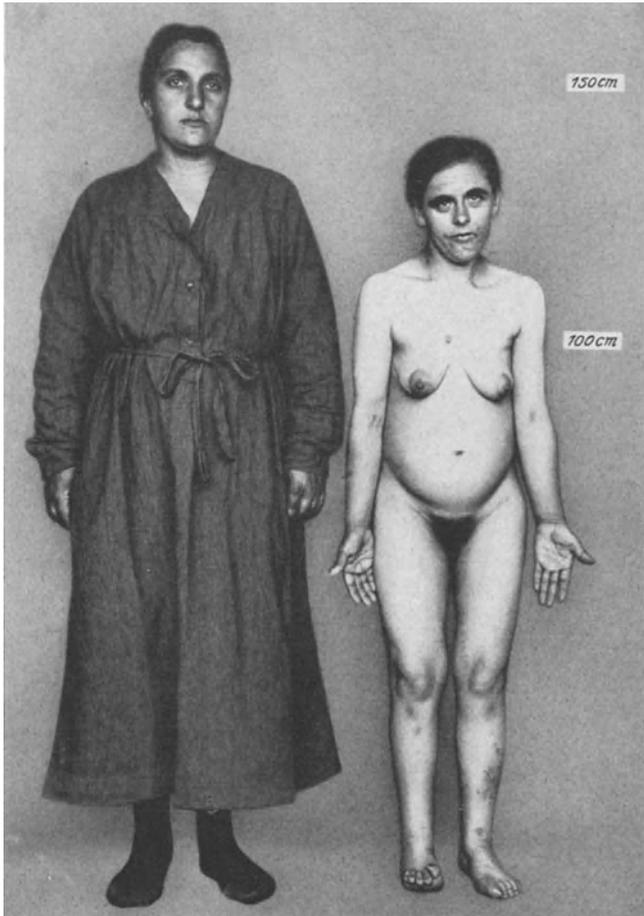


Abb. 59. Erblicher Kümmerwuchs (Infantilismus) und erblicher Schwachsinn bei rudimentärer FRIEDREICHscher Ataxie (vgl. Abb. 60).

mit derjenigen der Psychiater nicht messen kann. Einzelne positive Hinweise sind bemerkenswert, so die relative Seltenheit des pyknischen Habitus bei multipler Sklerose (nach eigenem Befund nur 2 auf 98 Fälle), besonders aber die auffallende Häufigkeit von Infantilismus bei erblicher Ataxie: eine repräsentative Schriftumsstatistik, die LEERS und SCHOLZ auf meine Anregung durchführten, ergab auf 471 FRIEDREICH-Kranke 21 = 4,46%, auf 98 P. MARIE-Kranke 5 = 5,10% Fälle von Infantilismus. Einen selbst beobachteten, von M. WERNER publizierten Fall zeigen die Abb. 59 und 60.

In unserer 1487 Personen umfassenden Berliner Vergleichsbevölkerung ist demgegenüber kein einziger Infantiler enthalten. Der Infantilismus gehört

allerdings zur Gruppe der pathologischen Habitusformen („Dysplastiker“ KRETSCHMER), die später besprochen werden (S. 115f.).

Nach LEONOV sollen sich unter 229 Patienten mit epidemischer Meningitis besonders zahlreiche Astheniker und Personen mit exsudativer Diathese gefunden haben, während nach FEL. STERN der Habitus für die Entstehung der Encephalitis lethargica „völlig belanglos“ sein soll. DRAPERS Behauptung einer besonderen Poliomyelitiskonstitution, die in den Skelet-, Gebiß- und Pigmentverhältnissen zum Ausdruck kommen soll, konnte von Nachuntersuchern nicht bestätigt werden (LEVINE, NEAL und PARK, BORGSTRÖM). Auch die sonstigen von DRAPER behaupteten Korrelationen zwischen Habitus, vor allem Gesichtsform und Morbidität sind recht problematischer Natur. Die Angabe BARTELS, daß enge Beziehungen zwischen Gliomen und hypoplastischer Konstitution bestehen sollen, bedarf der Nachprüfung; nach meinen Erfahrungen möchte ich daran zweifeln.

Von altersher werden gewisse, vor allem *arteriosklerotische und hypertensive Kreislauferkrankungen* mit bestimmten Habitusformen in Zusammenhang gebracht, wie der bekannte Begriff des „Habitus apoplecticus“ zeigt, der im wesentlichen mit dem identisch ist, was man jetzt pyknisch nennt und früher auch „arthritisch“ nannte (vgl. dazu S. 247). ROBINSON und MARSHALL BRUCER fanden — auch unter Berücksichtigung des Alters — an 3658 Personen, daß Breitwüchsige eine größere Neigung zur *Hypertension* haben als Schmalwüchsige. Ältere einschlägige Untersuchungen von HANSE, ZIPPERLEN, TSCHERNOROUTZKY und TEUBER (alle zit. nach CATSCH) sind wegen fehlender oder mangelhafter Berücksichtigung des Lebensalters nicht verwertbar. Die Frage wird auch von GÄNSSLEN, LAMBRECHT und WERNER an Hand weiteren Schrifttums zusammenfassend besprochen (1940, S. 254f.).

Die ersten exakten Untersuchungen wurden auf meine Veranlassung von CATSCH an unserem, 1961 selbstuntersuchte Personen umfassenden Beobachtungsgut durchgeführt. Die Befunde bei 940 Männern — die bei den Frauen zeigen das gleiche Bild — sind auf der Tabelle S. 92 wiedergegeben.

CATSCH fand auch eine deutliche Korrelation zwischen pyknischem Habitus und *Arteriosklerose* (vgl. Tabelle 19), ebenso wie L. BURKHARDT, der bei genauen anthropometrischen Leichenuntersuchungen feststellte, daß die Arteriosklerose vorwiegend bei „untersetzt gebauten, mehr breitwüchsigen Menschen“ in erheblicherem Maße auftritt. Auch MARESCH gewann an dem Sektionsgut des Wiener pathologischen Instituts gleichsinnige Ergebnisse. Die Feststellung eines im wesentlichen dem pyknischen Habitus entsprechenden „Typus embolicus“ (REHN) bei Personen mit Thromboseneigung hat vielseitige Bestätigung gefunden, ebenso die mehrfach, besonders von ROESSLE, betonte Beziehung zwischen Thrombose- bzw. Embolieneigung und Fettsucht. (Näheres über diese Fragen bei GÄNSSLEN, LAMBRECHT und WERNER 1940, S. 260f.)

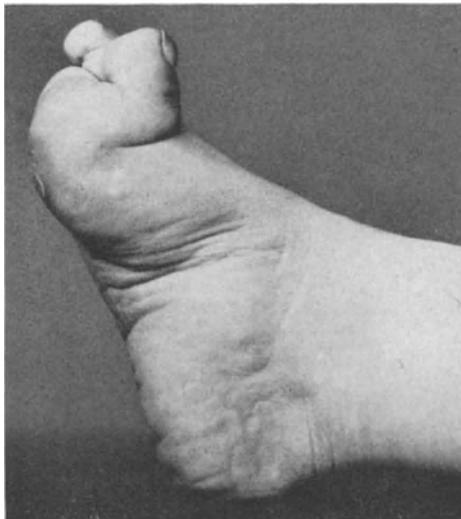


Abb. 60. FRIEDREICH'SCHER FUß bei der Kranken von Abb. 59.

Tabelle 18. Vergleich der Blutdruckmittelwerte bei den einzelnen Altersklassen (Männer) (nach CATSCH)¹.

Alter	Leptosom			Pyknisch			Differenz	m _{dif.}
	M	± m	± σ	M	± m	± σ		
15—19	123,5	2,38	14,6	120,0	10,60	15,0	—	—
20—29	124,8	1,61	13,4	123,7	2,96	11,5	—	—
30—39	128,8	1,71	14,1	137,0	2,49	15,7	8,2	3,0
40—49	136,7	2,43	16,7	144,9	3,18	23,0	8,2	3,0
50—59	147,0	4,42	28,0	153,9	3,09	24,8	6,9	5,1
60—69	146,8	4,75	27,4	171,5	3,37	22,1	24,7	5,8
70—79	171,4	7,20	29,8	169,7	7,49	30,8	—	—
Sämtliche Altersklassen }	134,7	1,41	25,4	151,7	1,69	25,8	17,0	2,2

Hier sei anhangsweise erwähnt, daß die oft behauptete Beziehung zwischen Leptosomie und Varikosis nicht besteht, wie später eingehend gezeigt werden wird (S. 147).

Zum Kreis des „*Arthritismus*“ werden außer der Arteriosklerose vorwiegend *Diabetes*, Fettsucht, rheumatische Erkrankungen und Steinleiden gezählt. Inwieweit die Typen des „asthenischen Unterdruckdiabetes“ und des „sthenischen Überdruckdiabetes“ (R. SCHMIDT und LORANT, Näheres bei HANHART 1940, S. 718f.) zu Recht bestehen, bleibt abzuwarten. BERTA ASCHNER hat in umfangreichen Untersuchungen personelle und familiäre Beziehungen zwischen Fettsucht, Hypertension und Diabetes sichergestellt, während sich die Häufigkeit von Cholelithiasis in den Familien Fettsüchtiger nicht wesentlich von denjenigen in Kontrollfamilien unterschied. Der klinisch häufig festzustellende dürtige Ernährungszustand jugendlicher Diabetiker ist ja allgemein bekannt; ob er mit einer ausgesprochenen Leptosomie oder gar Asthenie vergesellschaftet ist, wurde jedoch noch nicht untersucht. CATSCH fand bei der Verarbeitung unserer gesamten Diabetiker eine deutliche, wenn auch nicht hochgradige Korrelation zwischen Diabetes und Pyknosomie (vgl. Tabelle 19). Auf Grund seiner genealogischen Studien bei Arthritikern schreibt HANGARTER: „Unter den zahlreichen Gelenkkranken der Sippen fand ich Pykniker und Leptosome über alle arthritischen Krankheitsgruppen ziemlich gleichmäßig verteilt, während die Astheniker bei der chronischen Arthritis etwas überwiegen.“ Da jedoch Zahlenangaben fehlen, kann mit diesen, alten klinischen Erfahrungen zum Teil widersprechenden Angaben nicht viel angefangen werden. CATSCH konnte bei Patienten mit akutem Gelenkrheumatismus keine, bei solchen mit „chronischem Rheumatismus“ (chronische Arthritiden, Arthrosen, Arthropathien, Ischialgien, Lumbago usw.) dagegen eine leichte negative Korrelation zum leptosomen und eine leichte positive Korrelation zum pyknischen Habitus feststellen (vgl. Tabelle 19). Eine solche Korrelation fand er auch zwischen Pyknosomie und Cholelithiasis (Tabelle 19). Die von HANHART (1940, S. 772f.) besprochenen Beziehungen von Habitus und Gicht sind noch recht undurchsichtig, wenn auch gewisse Beziehungen zur Pyknosomie zu bestehen scheinen (vgl. auch S. 246. Unter den Manifestationen des Arthritismus wird häufig auch die Prostatahypertrophie aufgeführt. Dazu paßt die Angabe BLATTS, daß er unter entsprechend behafteten Männern relativ häufig Pykniker beobachtete; die Kranken sollen oft eine mangelhafte Körperbehaarung zeigen.

¹ Die Leptosom-Athletischen und Pyknisch-Athletischen wurden in diesen und den folgenden Tabellen zu der Gruppe der Leptosomen bzw. Pykniker hinzugerechnet.

Die viel diskutierten Beziehungen zwischen Arthritiden und Gicht einerseits, *allergischer Diathese* andererseits führen zur Frage, ob der letzteren eine besondere Körperbauverteilung zukommt. Auch hier herrscht Unsicherheit. Manche Autoren stellen den leptosomen Habitus in den Vordergrund, so ROST und MARCHIONINI bei ihren Patienten mit „spätexsudativen“ allergischen Dermatosen und SPIETHOFF bei chronischen Ekzematikern. E. SCHLESINGER fand Halsdrüenschwellungen bei Kindern und Jugendlichen, die er als Zeichen früherer exsudativer Diathese auffaßt, wesentlich häufiger bei Leptosomen als bei Pyknikern. Bei den „Seborrhoikern“ steht nach ROST und MARCHIONINI der pyknische Habitus in Vordergrund; Zahlenangaben fehlen. Demgegenüber warnt HANSEN vor voreiligen Zuordnungen und HAAG — der noch eine Reihe weiterer, sich meist widersprechender Angaben des Schrifttums referiert (1937, S. 16) — erklärt den „anatomisch-morphologischen Konstitutionsbegriff für das

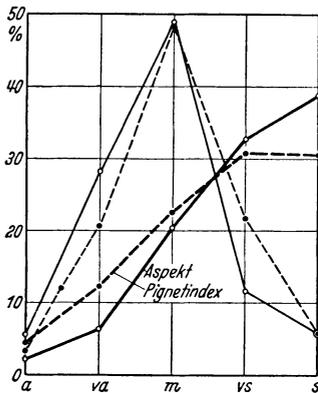


Abb. 61.

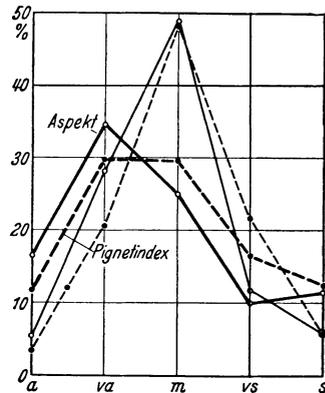


Abb. 62.

Abb. 61 und 62. Habitusverteilung bei 49 Patienten mit Polyposis nasi (Abb. 61) und 61 Patienten mit Ozaena (Abb. 62) im Vergleich mit 250 normalen Studenten. *a* asthenisch, *va* vorwiegend asthenisch, *m* mittelmäßig gebaut, *vs* vorwiegend sthenisch (pyknisch + athletisch), *s* sthenisch. Kurven der Vergleichsperson dünn. (Nach M. SCHWARZ 1937.)

Gebiet der allergischen Krankheiten für unbrauchbar“. Tatsächlich stellte CATSCH (1942) bei 661 Personen unserer Abteilung fest, daß keine eindeutigen Beziehungen zwischen Körperbau und allergischer Diathese bestehen. Das gleiche gilt für den Kropf. Unter 339 Kropfträgern fand FÄSSLER in Zürich Pykniker und Leptosome in etwa gleicher Häufigkeit vertreten.

„In den sozusagen reinen Fällen von *Status thymicolymphaticus* handelt es sich gewöhnlich um kräftige, muskelstarke Individuen von normaler Größe und normalem Knochenbau“ (WIESEL). C. HART hat sich gleichsinnig geäußert und J. BAUER findet unter Lymphatikern weit häufiger „arthritische“ (d. h. pyknische) als asthenische Körperbauformen, was von HUECK und EMMERICH bestätigt wurde. W. ALBRECHT fand eine erhöhte Entzündungsbereitschaft bei Asthenikern, die sich darin äußert, daß nach Freilegung des Sinus bei einer Mastoidoperation „die Sinuswand des Asthenikers dem Übergreifen der Entzündung eine wesentlich geringere Abwehrkraft entgegenzusetzen vermag als die des Sthenikers“ (Pykniker und Athletiker). Die verschiedene Reaktionsweise der Schleimhaut soll nach M. SCHWARZ auch darin zum Ausdruck kommen, daß die atrophische Rhinitis, besonders in Form der Ozaena, vorwiegend bei Leptosom-Asthenischen, hypertrophische Entzündungen (Polyposis) dagegen vorwiegend bei Pyknikern und Athletikern zu beobachten seien (Abb. 61 u. 62).

Über *Injektionskrankheiten* liegen nur wenige Angaben vor. MOMMSEN gibt an, daß asthenische und kräftige Kinder gleichermaßen von maligner Diphtherie betroffen werden. Nach Erfahrungen von v. STRÜMPELL, GSELL und eigenen Beobachtungen an 50 Fällen begegnet man bei Pneumoniern keiner Bevorzugung einer bestimmten Körperbauform. L. BURKHARDT fand allerdings bei genauen Leichenmessungen unter seinen „Fällen von schwerer Pneumonie eine Häufung relativ großer, schlankkräftiger leptosomer bis athletischer Individuen“.

Schon seit Beginn der Konstitutionsforschung ist die Frage nach einem „*Habitus phthisicus*“ lebhaft besprochen worden. Die meisten Autoren haben die alte klinische Erfahrung bestätigt, daß Lungentuberkulose in überdurchschnittlicher Häufigkeit dem leptosomen bzw. asthenischen Habitus angehört (J. BAUER, ELLINGHAUS, JCKERT, NEUER und FELDWEG, STEFFKO, STILLER, SSOBOLEFF); neuerdings kommt auch CATSCH auf Grund exakter Untersuchungen zum gleichen Ergebnis, er findet eine leicht positive Korrelation zum leptosomen

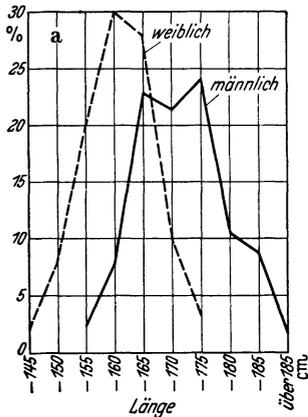


Abb. 63. Häufigkeit von Hochwüchsigen unter Tuberkuloseleichen. (Nach L. BURKHARDT 1939.)

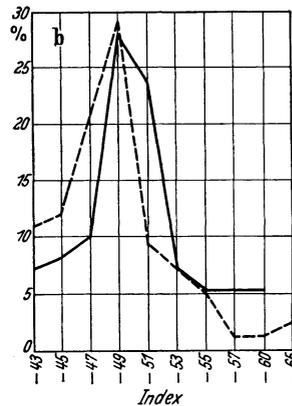


Abb. 64. Häufigkeit eines niedrigen proportionellen Brustumfangs unter Tuberkuloseleichen. (Nach L. BURKHARDT 1939.)

und eine leicht negative Korrelation zum pyknischen Habitus (vgl. Tabelle 19). Dem entsprechen auch die Befunde BURKHARDTS. Unter seinen Tuberkulösen fanden sich relativ viel große Menschen, wie aus den obigen Kurven hervorgeht.

Mit dem Autor wird man annehmen müssen, daß es sich hierbei nicht nm eine Folge des tuberkulösen Prozesses, sondern den „Ausdruck der prämorbidem Konstitution“ handelt. Das gleiche gilt für BURKHARDTS Befunde über den proportionellen Brustumfang bei Tuberkulösen: „Eigentlich schmalbrüstige Körper mit einem Index von nicht über 49 finden wir bei 53% der Männer und bei 73% der Frauen. Ein Index von nicht über 51 — entsprechend einem noch sehr schlanken, mageren, flachwüchsigen Wuchs — wurde gemessen bei 76,5% der Männer und bei 82,5% der Frauen.“ Der eigentliche phthisische Habitus fand sich — entsprechend allgemeinen klinischen Erfahrungen — am häufigsten im 3. Jahrzehnt, was darin begründet ist, daß „bei den jugendlichen Asthenikern meist die schnell fortschreitende, exsudativ verkäsende Form der Phthise“ vorliegt, in den späteren Jahren überwiegen die mehr „proliferativ vernarbenden Formen“, die BURKHARDT mit BENEKE, SALTYKOW u. a. mit einem „fibrösen Habitus“ in Zusammenhang bringen bzw. dem „lymphatischen Typ“ der Tuberkulose (BARTEL) zurechnen möchte.

Die alte, aber nie bewiesene Behauptung, daß der leptosom-asthenische Habitus vieler Phthisiker die Folge des tuberkulösen Prozesses sei, hat schon

STILLER in seinem bekannten Buche (S. 177) überzeugend zurückgewiesen. Sie wird unter anderem auch von WENCKEBACH abgelehnt.

In seiner 1940 erschienenen Besprechung der Beziehungen von Körperbau und Tuberkulosedisposition scheint DIEHL, wenn ich recht verstehe, einen ablehnenden Standpunkt zur Frage Leptosomie-Tuberkulosedisposition zu vertreten, wobei er sich einmal auf seine mit v. VERSCHUER durchgeführten Zwillings-tuberkulosestudien, vor allem aber auf eine Untersuchung GEISSLERS stützt. DIEHL und v. VERSCHUER hatten gefunden, daß „dem Faktor ‚Körpertyp‘, hierunter selbstverständlich auch dem asthenischen Typus, lediglich die Bedeutung einer, die Manifestation der Anlage etwas modifizierenden Gegebenheit“ zuerkannt werden könne (DIEHL 1940). Zu diesen Ergebnissen ist zu sagen, daß ihre Nachprüfung von großem Interesse wäre und zwar an einem großen Beobachtungsgut — einzelne Gruppen, besonders die der tuberkulosediskordanten EZ und die der konkordanten ZZ sind für korrelationsstatistische Feststellungen sehr klein —, ferner an wesentlich älteren Zwillingen. Das vorliegende Beobachtungsgut setzt sich nämlich zum großen Teil aus Paaren solcher Altersklassen zusammen, bei denen von einer einwandfreien und sicher diagnostizierbaren Körperbauform noch nicht die Rede sein kann (vgl. S. 72). Was nun GEISSLERS genannte Arbeit anbetrifft, der in einer großen Sippe unter anderem die Beziehungen von Leptosomie und Tuberkulosedisposition untersuchte, und zwar mit negativem Ergebnis, so ist hierzu kritisch folgendes zu bemerken: zu korrelationsstatistischen Feststellungen sind Untersuchungen von Einzelsippen ungeeignet, da ihre Ergebnisse infolge des genotypisch, geographisch und sozial ausgelesenen Beobachtungsgutes von zu vielen Zufälligkeiten abhängen. Speziell ist GEISSLERS Habituseinteilung unzureichend, da sie alle Mischfälle, ferner Athletiker und Dysplastiker nicht berücksichtigt. Des weiteren sind die Zahlen der Untersuchten in den verglichenen „Erblinien“ viel zu klein, um weitgehende Schlüsse zu gestatten. Methodisch unzureichend ist GEISSLERS Vorgehen auch insofern, als er als Bezugszahl seiner Berechnungen teils die Gesamtpersonenzahl, teils nur die Selbstuntersuchten wählt; es ist ohne weiteres klar, daß eine Habitusdiagnose in absentia nicht zur Grundlage von Berechnungen gewählt werden darf. Schließlich sind weder Alters- noch Geschlechtsverhältnisse berücksichtigt, was bei körperbaustatistischen Untersuchungen unerlässlich ist (CATSCH 1941).

Zusammenfassend kommen wir demnach zum Ergebnis, daß die alte und für jeden Kliniker immer wieder neu bestätigte Erfahrung einer Korrelation zwischen Leptosomie und Lungentuberkulose, die durch zahlreiche Untersucher bestätigt worden ist, durch die zuletzt erörterten gegenteiligen Feststellungen nicht erschüttert werden kann, es sei denn, daß sehr große, methodisch eindeutige Neuuntersuchungen, deren Durchführung sehr erwünscht wäre, ein anderes Bild ergäben¹.

Bedeutungsvoll ist die Rolle des Körperbaus für Diagnostik, Prognostik und Ätiologie des *Magen- und Duodenalgeschwürs*. Allerdings stehen sich auch hier die Ansichten schroff entgegen. So lesen wir bei LOESCHKE, daß das Ulcus „durchaus als Krankheit des leptosomen Typs aufzufassen“ sei; dem entsprechen

¹ Erst bei der Korrektur sind mir die Arbeiten von POTTHOFF (1937) und SCHÜLER (1934) bekanntgeworden, die übereinstimmend, allerdings ohne Kontrolle an einem eigenen, rassisch gleichwertigen Beobachtungsgut, eine regelmäßige Beziehung zwischen Leptosomie und Tuberkulosedisposition ablehnen. Demgegenüber schreibt neuerdings wieder der Pathologe SALTYSKOW (1942): „Daß nun die Menschen mit asthenischer Konstitution am häufigsten an Lungenphthise erkranken, ist über jeden Zweifel erhaben und läßt sich statistisch einwandfrei beweisen.“ Zur endgültigen Beantwortung dieser wichtigen Frage sind wohl noch weitere exakte Untersuchungen auf breiter Grundlage erforderlich.

die Angaben vieler Autoren, z. B. von H. STRAUSS, MATHES, WESTPHAL, CZERNECKI (zit. nach HART 1923). Demgegenüber meinen GUTZEIT und LEHMANN, daß „die sog. Ulcuskonstitution ganz sicher nicht gebunden ist an die Konstitutionstypen des Habitus asthenicus STILLER und des Typus respiratorius SIGAUD, auch hat die Ulcuskonstitution sicher nichts gemein mit den von KRETSCHMER aufgestellten Konstitutionstypen“, entscheidend sei vielmehr die erbliche vegetative Labilität. So berechtigt diese letztere Feststellung ist, so kann den Verfassern nicht beigestimmt werden in der Auffassung der Beziehungen der verschiedenen Konstitutionstypen. Zunächst sind ja SIGAUD- und KRETSCHMER-Typen und Habitus STILLER keine trennbaren Klassen, vielmehr gehen sie alle von den allgemein anerkannten polaren Grundtypen des Langwuchses (respiratorischer Typ SIGAUD = Leptosomie KRETSCHMERS, deren extreme Formen der Asthenie STILLERS entsprechen) und Breitwuchses aus. Des weiteren kann die vegetative Labilität nicht in der Form alternativer Beurteilung als gleichwertige Konstitutionsklasse *neben* die Habitusklassen gestellt werden wie die Verfasser annehmen. Die grundsätzlich wichtige Frage wurde bereits oben erörtert (S. 86). — Über die Wechselbeziehungen funktioneller und morphologischer Typen — zwischen Leptosomie bzw. Asthenie und vegetativer Labilität bestehen sicher Zusammenhänge — wurde schon gesprochen (S. 82/83). BERTA ASCHNERS Befund, daß SIGAUDS respiratorischer Typ und STILLERS Asthenie bei Ulcuskranken nicht häufiger gefunden würden als bei anderen Personen, ist nicht verwertbar, da, wie früher erörtert, die SIGAUD-Typen mit Recht von der Mehrzahl aller anthropologisch orientierten Konstitutionsforscher abgelehnt werden (S. 51). Unser eigener, an hunderten von Ulcuskranken, gewonnener Eindruck von der starken Affinität zur Leptosomie fand seine Bestätigung durch die Untersuchungen von CATSCH, der bei ulcuskranken Männern eine deutliche positive Korrelation zur Leptosomie und eine negative Korrelation zur Pyknosomie gefunden hat (Tabelle 19). Diese positive Korrelation (BRAVAIS-PEARSON-Korrelationskoeffizient $+0,121$) ist die höchste von allen, die CATSCH zwischen Habitus und inneren Erkrankungen feststellen konnte (Tabelle 19). Unter meiner Leitung untersuchte dann ELISABETH KAUFMANN 200 ulcusranke Männer mit genauer anthropometrischer und statistischer Methodik und gleichsinnigem Ergebnis: Es fanden sich 51% Schlankwüchsige (Vergleichsbevölkerung 34,1%) gegenüber 21,5% Unterstet-Breitgebauten (Vergleichsbevölkerung 34,2%). Die Unterschiede sind fehlerkritisch gesichert. Die früher behauptete verschiedene Körperbaubeschaffenheit der Duodenal- und Magengeschwürskranken konnte nicht bestätigt werden. In der Arbeit wird das gesamte Schrifttum kritisch erörtert.

Immer wieder wird — nach K. H. BAUER 1940 — betont, daß das *Carcinom* beim Typus digestivus häufiger ist als z. B. beim Typus asthenicus (BENEKE, J. BAUER, CHOLEWA). BENEDETTI fand, daß die meisten Krebskranken „normale oder paranormale Körpermaße aufweisen.“ Auch BURKHARDT stellte bei seinen genauen Untersuchungen, die unter anderem 174 Krebstodesfälle umfassen, fest, daß es — im Gegensatz zu BENEKES Behauptung — „nicht möglich ist, ganz allgemein von einem carcinomatösen Habitus zu sprechen.“

Als Beispiel für eine exakte korrelationspathologische Untersuchung zur Frage Körperbau und Krankheitsdisposition sei schließlich die mehrfach erwähnte Tabelle der Hauptergebnisse von CATSCH wiedergegeben, die sich auf 1961 von uns selbst anthropometrisch, visuell und klinisch genauestens untersuchte Personen bezieht. Die Vorzüge von CATSCHS methodischem Vorgehen bei der Aufarbeitung des Materials beruhen darin, daß beide Geschlechter getrennt bewertet wurden (was in früheren Untersuchungen sehr häufig nicht der Fall war), daß die Habitushäufigkeit bei der betreffenden Erkrankung (p_2) mit

derjenigen bei der Gesamtpopulation (p_1) unter Berücksichtigung des Altersaufbaus verglichen wurde — über die Gewinnung der „alterskorrigierten Vergleichszahl“ muß auf die Originalarbeit (S.116) verwiesen werden — und, daß die Differenzwerte zwischen p_1 und p_2 (Diff.) fehlerkritisch gesichert wurden, womit die Möglichkeit gegeben ist, sich ein Urteil über die Verwertbarkeit der Häufigkeitsunterschiede zu bilden, sowie schließlich, daß der BRAVAIS-PEARSONSche Korrelationskoeffizient (r) mit Fehler ($\pm f_r$) berechnet wurde, der ein Urteil über den Grad der positiven und auch der — bisher meist ignorierten — negativen Korrelationen gestattet.

Tabelle 19. Korrelationen zwischen inneren Erkrankungen und Habitustypen. (Nach CATSCH.)

Diagnose		Habitus	p_1	$\pm m$	p_2	$\pm m$	Dif-ferenz	$m_{\text{diff.}}$	r	$\pm f_r$
Akuter Gelenk-rheumatismus	♂	Leptosom	35,4	1,5	33,3	7,0	2,1	7,2	—	—
		Pyknisch	34,4	1,5	42,2	7,3	7,8	7,5	—	—
		Athletisch	13,4	1,1	15,5	5,4	2,1	5,5	—	—
	♀	Leptosom	28,6	1,4	21,5	5,7	7,1	5,9	-0,036	0,031
		Pyknisch	40,6	1,5	49,0	7,0	8,4	7,1	+0,039	0,031
		Athletisch	1,8	0,4	0,0	—	—	—	—	—
Chronischer Rheumatismus	♂	Leptosom	35,1	1,5	23,7	3,6	11,7	3,9	-0,101	0,032
		Pyknisch	35,2	1,5	44,2	4,2	9,0	4,4	+0,079	0,032
		Athletisch	13,4	1,1	14,3	2,9	0,9	3,2	—	—
	♀	Leptosom	26,5	1,4	23,2	3,6	3,3	3,8	—	—
		Pyknisch	46,0	1,5	58,8	4,2	12,8	4,4	+0,100	0,030
		Athletisch	1,8	0,4	2,2	1,2	0,3	1,3	—	—
Arteriosklerose	♂	Leptosom	36,6	1,5	32,2	5,8	3,8	6,0	—	—
		Pyknisch	41,7	1,6	44,6	6,1	2,9	6,3	—	—
	♀	Leptosom	28,9	1,4	22,6	5,7	6,3	5,9	-0,032	0,031
		Pyknisch	46,7	1,6	67,8	6,4	21,1	6,5	+0,100	0,030
Diabetes	♂	Leptosom	33,4	1,5	18,2	11,6	15,2	11,7	-0,035	0,033
		Pyknisch	39,2	1,6	72,7	13,4	33,5	13,5	+0,074	0,032
	♀	Leptosom	21,4	1,3	15,4	9,6	6,0	9,7	—	—
		Pyknisch	49,2	1,5	69,2	12,3	20,0	12,4	+0,052	0,031
Cholelithiasis	♀	Leptosom	26,7	1,4	23,3	4,8	3,4	5,0	—	—
		Pyknisch	41,1	1,5	57,2	5,6	16,1	5,8	+0,079	0,031
Ulcus	♂	Leptosom	35,6	1,5	66,6	7,0	31,0	7,1	+0,121	0,032
		Pyknisch	34,3	1,5	13,3	5,0	21,0	5,8	-0,101	0,032
	♀	Leptosom	27,3	1,4	35,7	9,0	8,4	9,1	—	—
		Pyknisch	45,8	1,5	39,2	9,2	6,6	9,3	—	—
Lungen-tuberkulose	♂	Leptosom	46,8	1,6	61,9	10,6	15,1	10,8	+0,045	0,033
		Pyknisch	24,4	1,4	14,2	7,6	10,2	7,7	-0,035	0,033
	♀	Leptosom	32,7	1,4	52,9	12,1	20,2	12,2	+0,039	0,031
		Pyknisch	35,6	1,5	23,3	10,2	12,3	10,4	-0,032	0,031
Migräne	♂	Leptosom	39,2	1,6	34,9	10,6	5,0	10,8	—	—
		Pyknisch	27,3	1,4	20,0	8,9	7,3	9,0	—	—
		Athletisch	13,4	1,1	29,9	10,2	16,5	10,3	+0,068	0,033
	♀	Leptosom	27,5	1,4	26,8	3,8	0,7	4,0	—	—
		Pyknisch	38,6	1,5	35,8	4,2	2,8	4,5	—	—
		Pykn.-athl.	4,1	0,6	10,1	2,6	6,0	2,7	+0,092	0,030

In Tabelle 19 sind die bei den einzelnen Erkrankungen gefundenen Häufigkeitswerte der Körperbauformen (p_2) der „alterskorrigierten Vergleichszahl“ (p_1) gegenübergestellt. War die Differenz der beiden Häufigkeiten größer als ihr einfacher Fehler, so wurde noch der Korrelationskoeffizient zwischen Krankheit und Habitus ermittelt.

Zusammenfassend ergaben sich aus den Untersuchungen CATSCHS positive Korrelationen zwischen Leptosomie und Lungentuberkulose, Magen-Duodenalgeschwür, zwischen Pyknosomie und chronischem Rheumatismus, Arteriosklerose, Diabetes, Cholelithiasis und zwischen athletischem Habitus und Migräne. Negative Korrelationen fanden sich zwischen Leptosomie und chronischem Rheumatismus und zwischen Pyknosomie und Ulcus. Diese Ergebnisse, die weitgehend früheren Eindrücken und Untersuchungen entsprechen, gehören zu denjenigen, die statistisch gesichert sind. Im ganzen sind die gefundenen Korrelationen schwach ausgeprägt, offenbar schwächer als diejenigen zwischen Habitus und Psychose — verwertbare korrelationsstatische Untersuchungen stehen hier allerdings meines Wissens noch aus¹.

Konstitutionspathologisch besonders wichtig sind die Untersuchungen über *Körperbau und Krankheitsverlauf*. So schreibt KIHN:

„Manisch-Depressive mit asthenischer Konstitution sollen zu den hartnäckigen, schwer lösbaren und langgezogenen Krankheitsphasen neigen. Umgekehrt erkranken Schizophrene mit pyknischen Wuchsformen später als der Durchschnitt, die Schizophrenie nimmt einen verhältnismäßig gutartigen Verlauf an und führt seltener als sonst zu tiefergehenden Verblödungen.“

MAUZ vermutet, daß ein asthenischer Körperbau die Prognose der melancholischen Erkrankungen verschlechtert. Bei der als Presbyophrenie bezeichneten, bei prämorbidem synton-hypomanischen Persönlichkeiten mit vorwiegend pyknischem oder pyknisch-athletischem Körperbau auftretenden Form der senilen Demenz dauert die Erkrankung sehr viel länger als bei anderen senil Dementen. Jene zeigen auch einen weit geringeren Persönlichkeitszerfall als der Durchschnitt (Näheres bei BOSTROEM 1939). Den ungünstigen Einfluß der Leptosomie auf den Tabesverlauf haben nach gleichsinnigen Beobachtungen von BOSTROEM, MANN, MOEBIUS, STERN, v. MALAISÉ erstmals CURTIUS-SCHLOTTER-SCHOLZ zahlenmäßig sichergestellt. Nach NÉMETH wirkt sich Leptosomie auch ungünstig aus auf den Verlauf des Glaukoms. Die häufig besonders ungünstigen Verlaufsformen der Lungentuberkulose bei Leptosomen sind — trotz allen Widerspruchs — jedem Erfahrenen bekannt. Man kann offenbar mit E. SCHLESINGER ziemlich allgemein von einer konstitutionsbiologischen Überlegenheit der Breitüber die Schmalgebauten sprechen. Allerdings bezieht sie sich nur auf einen Teil der Erkrankungen, besonders die ausgesprochen infektiösen. In anderer Hinsicht, vor allem in bezug auf die Verlaufsform der Arteriosklerose, auf Emboliegefährdung usw., sind dagegen die Pykniker gegenüber den Schlankwüchsigen zweifellos im Nachteil.

Fragen wir uns am Ende dieses Abschnittes nach den *praktischen Ergebnissen der Körperbauforschung*, so kann man sie kurz in die Feststellung zusammenfassen: für denjenigen, dem Konstitution und Habitus identische Begriffe sind, mußten die Ergebnisse der exakten, d. h. nicht rein intuitiv-eindrucksmäßig arbeitenden Habitusforschung Enttäuschungen bringen. Derjenige aber, welcher im Körperbau nur eine sehr wichtige Facette des vielseitig schillernden Erscheinungsbildes des Menschen sieht und sich darüber im Klaren ist, daß zur erschöpfenden Analyse der Individualkonstitution noch zahlreiche andere Untersuchungen herangezogen werden müssen, von denen hier nur die funktionelle, psychologische und erbbiologische Beurteilung genannt seien, ist die Habitusdiagnose ein unentbehrlicher Faktor in seinem Bemühen, die gesamte psychophysische Person in ihrer Besonderheit zu erfassen, d. h. Konstitutionsdiagnostik und Prognostik zu betreiben. Die unbestreitbaren Beziehungen zwischen Körper-

¹ Die von HENCKEL auf Grund der Untersuchungen anderer Autoren durchgeführten Berechnungen sind nicht verwertbar, da das Beobachtungsgut nur Angehörige zweier Krankheitsgruppen (Zirkuläre und Schizophrene) enthält; es liegt demnach eine ausgesprochene Auslese vor.

bau und Charakter, die weniger regelmäßigen, aber doch diagnostisch (Arteriosklerose, Ulcus, Tuberkulose usw.) täglich bedeutsamen Beziehungen zwischen Körperbau und Morbidität, die Tatsache, daß die Funktionslage des Organismus sehr häufig im Habitus zum Ausdruck kommt, die im Einzelfall wie vor allem für die Massenstatistik gut durchführbare zahlenmäßige Behandlung des Habitus und vieles andere mehr, stempeln die kritisch behandelte Körperbauforschung zu einem unentbehrlichen Bestandteil der Konstitutionswissenschaft.

b) Normale Varianten umschriebener Art.

Gegenüber den Varianten des Gesamtkörpers, die für seine Proportionen und seine Statur bestimmend sind, wurden diejenigen umschriebener Körperteile in ihrer Bedeutung für die Konstitution noch recht wenig erforscht; sie sind auf unserem Gebiete wohl auch von geringerem Interesse. Bekanntlich zeigt jedes Organ und Gewebe eine weitgehende Variabilität, die zu recht erheblichen Abweichungen vom Normaltypus des Lehrbuchs führen kann, der in Wirklichkeit eine Ausnahme bildet: „Die Norm wird zur größten Seltenheit“, wie KÜHNE auf Grund seiner bekannten, umfassenden Studien über die Variabilität der menschlichen Wirbelsäule und deren erbliche Bedingtheit feststellte. KÜHNE fand, daß die Menschen in zwei Gruppen geteilt werden können, in den kranial und den caudal variierenden Typ. Über Beziehungen dieser Typen zu sonstigen Konstitutionsmerkmalen oder gar zur Gesamtkonstitution ist nichts bekannt. Nur ein relativ kleiner, in das Bereich des Krankhaften gehörender Prozentsatz derartiger Variationen, wie z. B. die Halsrippen oder die schwereren Mißbildungen, etwa das KLIPPEL-FEIL-Syndrom besitzen konstitutionspathologisches Interesse. Die gleiche konstitutionspathologische Indifferenz zeigen auch zahlreiche andere Variationserscheinungen des menschlichen Organismus, von denen hier nur einige wenige genannt sein mögen, die unter ausgesprochen konstitutionsbiologischen Gesichtspunkten bearbeitet wurden. JOS. BECKER konnte an der Haut von Feten und Neugeborenen zeigen, daß auch bei gleichaltrigen Individuen beträchtliche qualitative und quantitative Entwicklungsunterschiede des Coriums vorkommen. Wegen der außerordentlichen Variabilität der gefundenen Bilder lehnt BECKER es ab, eine bestimmte Altersnorm aufzustellen. Auch ANNE SCHMITZ fand „enorme Schwankungen“ im Entwicklungszustand, vor allem der Breite der Muskelfasern von Feten und Neugeborenen. Die verschiedenen normalen Varianten des Hautvenensystems und ihre Beziehungen hat E. FREERKSEN genau geschildert und in dem „Grad der Venenverzweigung in der Haut ein neues meß- und zählbares Stigma gewonnen, geeignet die rein morphologischen Grundlagen der Konstitutionswissenschaft sichern zu helfen.“ BUSSE (zit. nach W. KOCH 1936) fand bei 57% von 400 Fällen Abweichungen im Normaltyp der Art. communis anterior des Gehirns. W. HUECK fand das „bindegewebige Netz der Gefäßwand, bei den einzelnen Individuen verschieden gebaut“. Man könne in vielen Fällen „ein engmaschiges, d. h. also ‚straffes‘, in anderen Fällen dagegen ein weitmaschiges, also ‚schlaffes‘ Netz beobachten“. Die alte Einteilung in einen „schlaffen“ und einen „straffen“ Konstitutionstyp hält HUECK auf Grund seiner Untersuchungsergebnisse über die Beschaffenheit der mesenchymalen Netze für berechtigt. Die Variationen in der Ausbildung der Nasennebenhöhlen hat M. SCHWARZ eingehend bearbeitet. ROSENGREN betont die zahlreichen individuellen Variationen der Kammertiefe des normalen Auges. Von großem Interesse sind schließlich die Studien über Variabilität und Vererbung am Zentralnervensystem, die besonders von J. KARPLUS und neuerdings an Hand eines besonders großen und gründlich untersuchten Beobachtungsgutes, vor allem an Zwillingsgehirnen, von R. ROESSLE

durchgeführt wurden. Beide Autoren fanden relativ starke individuelle Variationen — für deren Entstehung nach R. ROESSLE wahrscheinlich weniger peristatische Einflüsse im Mutterleib als „eine gewisse spielerische Entwicklungsfreiheit“ maßgebend ist — neben eindeutigen Hinweisen auf die Erbllichkeit zahlreicher makroskopischer Einzelmerkmale, z. B. des Furchungsbildes. ROESSLE hat in seinem Buch weiterhin zahlreiche Bausteine zu einer Familien-

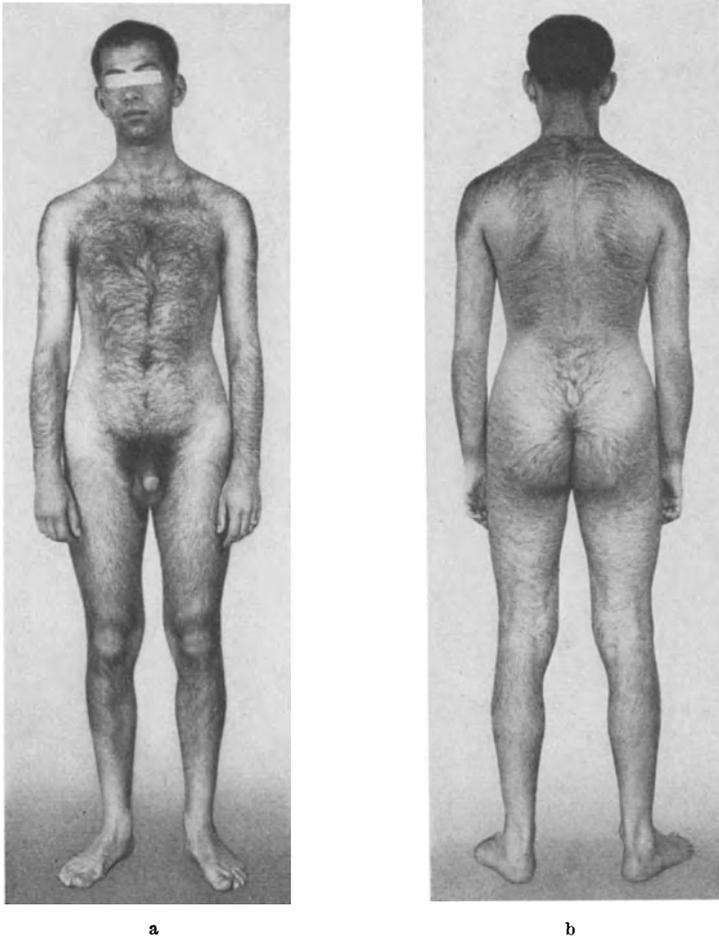


Abb. 65 a und b. Allgemeine Hypertrichose eines gesunden, konstitutionspathologisch unauffälligen Mannes

anatomie der übrigen Organe und Systeme zusammengetragen. Die oben erwähnte Häufigkeit von Variationen läßt sich überall finden, wo genau untersucht wird. HASSELWANDER fand z. B. an 303 Fußskeleten 163mal, d. h. in 54% der Fälle, akzessorische Knochenelemente.

Diese Beispiele aus dem Bereich der Norm ließen sich beliebig vermehren, ohne daß damit grundsätzlich wesentlich neue Gesichtspunkte für unser Gebiet gewonnen würden. Es soll jedoch nicht behauptet werden, daß durch eine planmäßige Anwendung derartiger Studien nicht neue Einsichten erzielt werden könnten, wie es B. SALGE, der die oben erwähnten Studien BECKERS und SCHMITZ' angeregt hat, für den Ausbau der Konstitutionsforschung erhofft

hatte. Schon oben wurde darüber berichtet, daß umschriebene Normvarianten dispositionelle Bedeutung besitzen können. Weitere einschlägige Beobachtungen werden später bei der Behandlung der Organdisposition zu besprechen sein (S. 164f.). Selbstverständlich sind die Grenzen zwischen normalen und pathologischen Einzelvarianten fließende, so z. B. bei der *Behaarung*, deren konstitutionsbiologische Bedeutung von SCHEUER, GIGON, bezüglich der männlichen Schamhaare von RISAK, bezüglich der männlichen Brustbehaarung von BONDI, bezüglich der weiblichen Hypertrichosis von HERSCHAN behandelt wurde. Die weiblichen Behaarungsverhältnisse im Rahmen der Gesamtkonstitution werden von MAYER¹ besprochen. Allgemeine Haarlosigkeit kann als Teilerscheinung vorwiegend ektodermaler Verlustmutationen auftreten. Weiterhin steht die Behaarung als sekundäres Geschlechtsmerkmal naturgemäß in engen Beziehungen zum Blutdrüsenystem. Die einschlägigen Befunde werden in den betreffenden Abschnitten dieses Handbuches besprochen.

c) Pathologische Varianten des Gesamtorganismus.

Neben den drei Grundtypen des Körperbaus und ihren verschiedenen Mischformen hat KRETSCHMER eine vierte Hauptgruppe aufgestellt; sie umfaßt diejenigen Personen, „die von dem durchschnittlichen und häufigst gesehenen Arttypus sich stark entfernen“. KRETSCHMER spricht von den „dysplastischen Spezialtypen“ oder Mißwüchsigen.

Bei dieser Gruppe handelt es sich, im Gegensatz zu jenen wohl charakterisierten einheitlichen normalen Grundformen, um ein großes Sammelbecken verschiedenartiger Körperbautypen, die nach Erscheinungsbild, Entstehung und konstitutioneller Bedeutung durchaus ungleichwertig sind. Deshalb verbietet sich auch, im Gegensatz zu den übrigen Habitusformen, eine kollektive metrische Verarbeitung dieser Personen, „ist doch eine Vereinigung solcher durchaus heterogener und in ihren Körperbaueigenschaften ganz verschiedenartiger Typen niemals ein Kollektivgegenstand. Dagegen kann im Einzelfall auch hier die Messung viel zur deutlicheren Veranschaulichung der Körperform beitragen“ (K. O. HENCKEL 1925).

Die von KRETSCHMER in seinem Hauptwerk unter den „Dysplastikern“ aufgeführten Abnormen umfassen nur einen Bruchteil all derjenigen Formen, die sich nicht in die normalen Habitusvarianten einordnen lassen²; unter Schizophrenen — nur ganz vereinzelt unter Manisch-Depressiven — fand er Enuchoidismus, Hochwuchs mit Turmschädel, „Maskulinismus“ bei Frauen, enuchoiden und polyglandulären Fettwuchs, Infantilismus³ und „Hypoplasien“, die sich nach KRETSCHMERS Schilderung besonders auf die Unterentwicklung des mittleren Gesichtsabschnittes beziehen sollen, sowie Fälle von „Akromikrie“⁴.

Was die Beziehungen der Schizophrenie zu körperbaulichen Abartungen anbetrifft, so dürften KRETSCHMERS Untersuchungen wohl nur eine, wenn auch wahrscheinlich die wichtigste Seite umfassen. So konnten andere Autoren, die mit weiteren Fragestellungen an das Beobachtungsgut herangingen, den Nachweis erbringen, daß sich unter Schizophrenen eine überdurchschnittliche Häufung einer erblichen, entwicklungsgeschichtlich und klinisch scharf umschriebenen

¹ MAYER: VEIT-STOECKELS Handbuch Bd. 3, S. 421f.

² KRETSCHMER hat im Handbuch der Neurologie diese Tatsache berücksichtigt, wenn er schreibt: „Es würde den Rahmen eines neurologischen Handbuches überschreiten, wenn wir hier die gesamte Morphologie der dysplastischen Konstitutionsvarianten darstellen wollten“.

³ Vgl. demgegenüber die Angaben auf S. 123.

⁴ Die echte Akromikrie (BRUGSCH) ist außerordentlich selten und außerdem noch recht problematisch (vgl. MARX: Dies Handbuch Bd. 6/1 sowie GOTTRON).

Fehlanlage, des Status dysraphicus, findet, die mit dem Blutdrüsensystem in keinerlei greifbarem Zusammenhang steht. Daß es sich hierbei im Vergleich mit KRETSCHMERS Befunden lediglich um geographisch-rassisch bedingte Besonderheiten handelt, ist kaum anzunehmen, da die Befunde gleichsinnig von O. v. SCHWERIN in Freiburg i. B. und von W. PLATTNER in der Schweiz erhoben wurden. Diese Befunde sind insofern von großem Interesse, als der Status dysraphicus (vgl. S. 195, 196, 200, 204, 205) eindeutige korrelative Beziehungen zu Fehlentwicklungen und Erkrankungen des Zentralnervensystems hat und damit die, heute meines Erachtens vielfach unterschätzte Bedeutung des Gehirns für die noch so unklare Ätiologie und Pathogenese der Schizophrenie unterstreicht.

a) Pathologische Steigerungen der normalen Habitusvarianten.

Von verschiedenen Seiten wurde mit Recht betont, daß zwischen normalen und pathologischen Habitusvarianten fließende Übergänge bestehen, genau wie ja allgemein zwischen Gesundheit und Krankheit.

Am deutlichsten kommt dies zum Ausdruck bei den Asthenikern, die ja ihrerseits kontinuierlich aus der Gruppe der Leptosomen hervorzurufen. BORCHARDT erwähnt das Vorkommen hypogenitaler und hypoadrenaler Züge bei Asthenikern (1924). KRETSCHMER, E. FISCHER, sowie FERVERS wiesen auf Übergänge zwischen eunuchoidem Hochwuchs und Asthenie hin. Folgender Fall soll dies veranschaulichen:

24jähriger Arbeiter. (Abb. 66.) Bis zum 20. Lebensjahre Bronchialasthma. Dauernder Stockschnupfen. Gelegentlich Lippenherpes. Chronischer Pruritus. Zeitweise Obstipation. Ausgesprochene orthostatische Albuminurie. Spastische Pseudoanämie. Blutstatus und Senkung normal. Wa.R. ∅. Schmäler eingesunkener Thorax. Leichte Dorsalkyphose. Tropfenherz (Rö.) mit „Steiltyp“ des Ekg. Puls 120. Kreislauf sonst o. B. Lungen o. B. (Rö.). Testikel beiderseits haselnußgroß. Fehlende Stammbehaarung. Noch niemals koitiert. Libido fast fehlend.

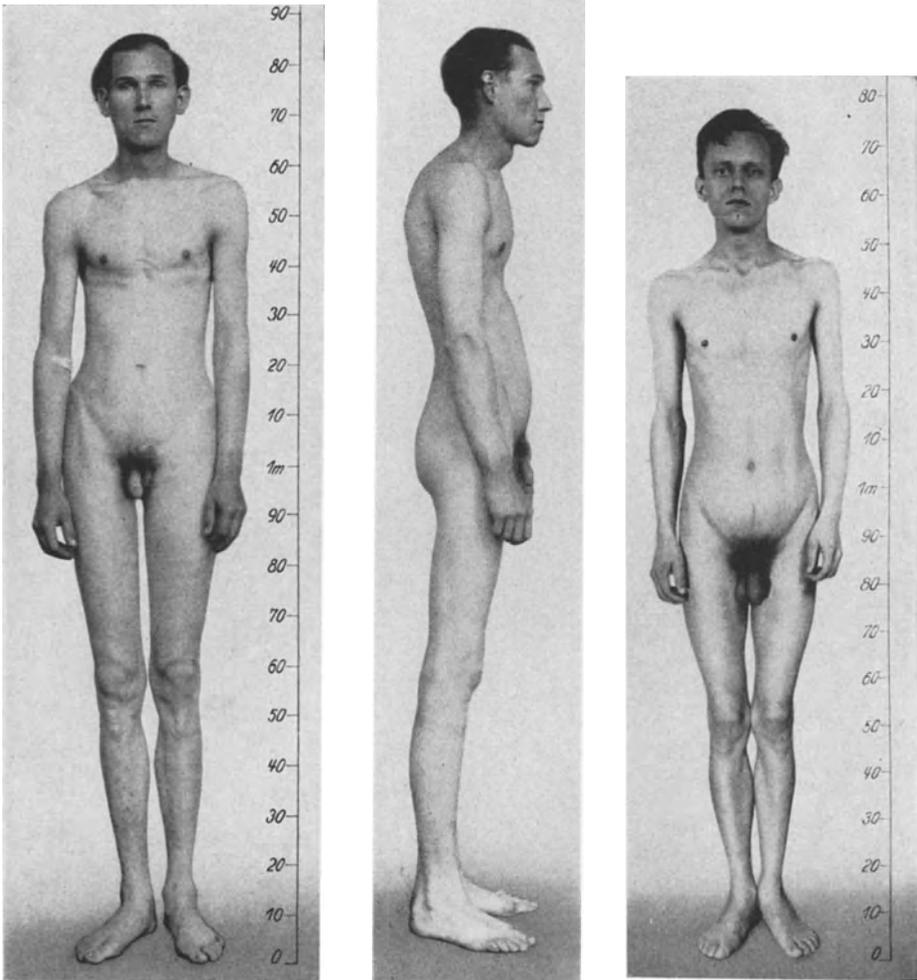
Körpergröße 186, Gewicht 58,5.	
ROHRER-Index	0,92 leptosom
PIGNET-Index	+ 48,00 leptosom
Proportioneller Brustumfang	43,50 schmalbrüstig
Brustumfangsymphysenhöhenindex	87,00 leptosom
Brustschulterindex	46,70 leptosom-athletisch
Akromiokristalindex	78,60 leptosom-pyknisch
PLATTNER-Körperbauindex	1,97 leptosom
PLATTNER II	1 (37) < 62 < 78 leptosom

A. MAYER stellt fest, daß weibliche Genitalhypoplasie relativ oft mit einem „aufgeschossenen, schmalen Körperbau im Sinne des Habitus asthenicus“ verbunden sei. Dem entsprechen auch ältere Angaben von P. MATHES.

Auf die Beziehungen der Asthenie zu sonstigen endokrinen Dysfunktionen, insbesondere zur Hyperthyreose, wurde schon wiederholt hingewiesen, unter anderem von H. STRAUSS, BORCHARDT (1926), STÖRMER und JAHN (vgl. S. 86 u. 88) (vgl. auch unsere Beispiele S. 72 und 103).

Besonders umfangreich ist das Schrifttum über die *Beziehungen von Asthenie und nervöser Übererregbarkeit*. Für STILLER ist die Neurasthenie ein „integrierendes Element der Asthenia universalis“. E. SCHLESINGER fand neuropathische Erscheinungen Jugendlicher in größeren Untersuchungsreihen „ganz regelmäßig... bei den Leptosomen prozentual... deutlich häufiger... als bei den Muskulären und hier wieder häufiger als bei den Pyknikern; bei letzteren ist der Prozentsatz der Nervösen um ein Viertel so groß als bei der erstgenannten Konstitutionsform.“ Neuerdings hat auch SCHLEGEL „als klinisches, an den Habitus asthenicus gebundenes Merkmal die reizbare Schwäche aller Funktionen in den Vordergrund gestellt“. MATHES handelte eingehend von der

Asthenie und ihren Beziehungen zum Nervensystem, insbesondere den häufigen Depressionen der Astheniker. Die vegetative Dysergie der Astheniker, auch schon von STILLER betont, wenn auch in einer heute überholten Form, ist neuerdings wieder von JAHN und BICKENBACH bei ihren Funktionsuntersuchungen festgestellt worden und wurde bereits früher in anderem Zusammenhang besprochen



a
b
Abb. 66 a und b. Hypogonitler Astheniker mit allergischen und vegetativen Erscheinungen. Orthostatische Albuminurie. Körpergröße 186 cm.

Abb. 67. Astheniker mit Bronchialasthma. Körpergröße 177,7 cm.

(S. 87f.). Hier sollen noch einige weitere Beispiele typischer Asthenie folgen, bei denen unter anderem auch wieder leicht hypogonitale bzw. vegetativ dysergische Züge festzustellen sind.

31jähriger Schneider mit schwerstem Bronchialasthma. Er zeigt einen auffallend schmalen Thorax, Trichterbrust von etwa 4 cm Tiefe, sehr spitzen Rippenwinkel (50°), sehr schmale Hüften, fast fehlende Thorax- und sehr geringe Linea alba-Behaarung. Genitale o. B. Muskulatur sehr dürrtig. Leichter Exophthalmus. Keine Thyreotoxikose. Körpergröße 177,7, Gewicht 51,7 (Abb. 67).

Die Indexwerte entsprechen mit Ausnahme des uncharakteristischen Akromiokristalindex ausnahmslos dem leptosomen Habitus in seiner asthenischen Variante.

PLATTNER I	80,0	< 86,0	< 89,2	leptosom
PLATTNER II	1 (40)	< 65,5	< 69,2	leptosom
Körperbauindex nach PLATTNER	1,95			leptosom
ROHRER	0,92			leptosom
Brustumfangsymphysenhöhenindex	90			leptosom
Brustschulterindex	47			leptosom
Akromiokristalindex	69,2			athletisch
Proportioneller Brustumfang	45			engbrüstig

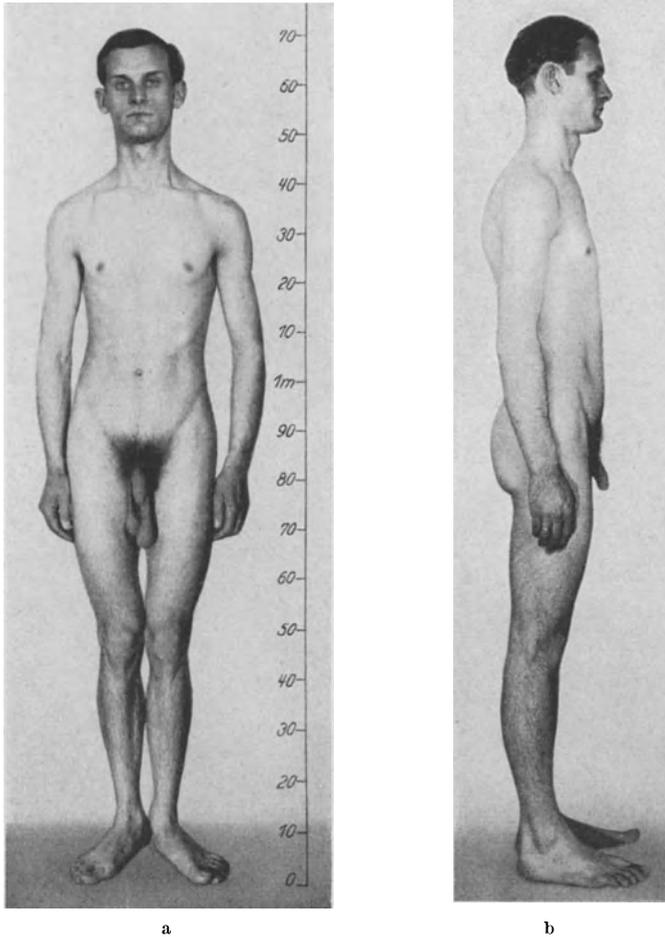


Abb. 68 a und b. 27jähriger Astheniker. Lange behandelt wegen „allgemeiner Schwäche“. Körpergröße 170,8 cm.

Einen weiteren, nach Habitus, klinischem Bild und Familienbild typischen Astheniker zeigt folgender Fall:

Heinz W. (Abb. 68). 27jähriger Eisenbahnbeamter. Früher Friseur. 20jährig Periostritis calcanea (Orthopädische Klinik). Früher epileptiforme Anfälle. 12jährig zur Erholung ins Riesengebirge geschickt. 15jährig Herniotomie. In Behandlung wegen „allgemeiner Schwäche“: As-Spritzen. In den letzten Jahren Wohlbefinden.

Beide Eltern, sowie der Bruder sehr schlank. Vater „Neurastheniker“, bekommt Nervenmittel. Auch die Mutter wegen hochgradiger Nervosität beim Nervenarzt.

Körpergröße 170,8. Gewicht 55,3 (20jährig 56 kg), Brustumfang 83. Intern o. B. einschl. Rö., Blutstatus und Senkungszeit: 4/10 (20jährig, zur Zeit der Periostitis, ohne sonstigen Befund 18/41).

PLATTNER I	83,0	< 86,0	< 87,9	leptosom
PLATTNER II	1 (66)	< 78,0	> 67,5	leptosom-athletisch
Körperbauindex nach PLATTNER	2,14			leptosom
ROHRER	1,13			leptosom
Brustumfangsymphyshöhenindex	94			leptosom
Brustschulterindex	46,5			leptosom
Akromiokristalindex	67,5			athletisch
Proportioneller Brustumfang	48,5			engbrüstig

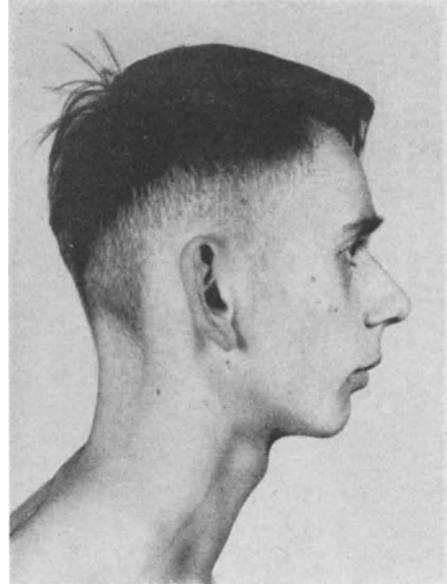
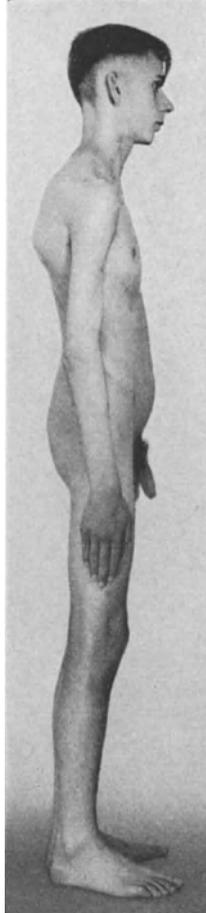
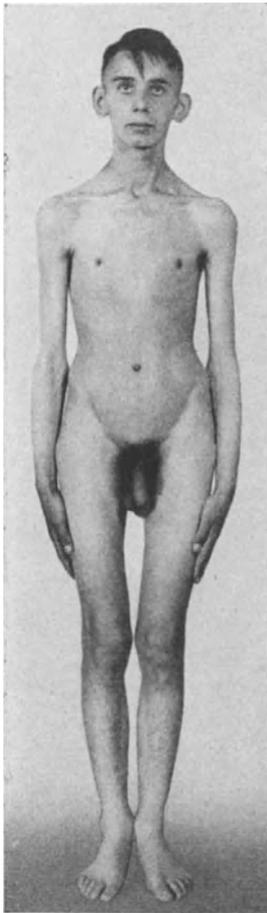


Abb. 70. Winkelprofil bei jungem Astheniker. (Vgl. Abb. 69a und b.)

a b
Abb. 69 a und b. Jugendlicher Astheniker mit entsprechenden Beschwerden. Körpergröße 176,8 cm.

Bei dem folgenden 15jährigen Patienten, der uns wegen allgemeiner Müdigkeit, schlechten Appetits, Abmagerung, Kopfschmerzen, vermehrten Schwitzens aufsuchte, handelt es sich um einen typischen jugendlichen Astheniker (Abb. 69/70).

Er ist sehr ehrgeizig, Klassenprimus. Internistisch vollständig o. B. (Thorax Rö., Senkung, fortlaufende Temperaturmessung). Spastische Scheinanämie der Haut (Hb. 90%, Erythrocyten

4,9 Mill.). RR 95/60, Puls 88. Capillarmikroskopisch bot er ein ausgesprochen spastisches (nirgends Strömung zu sehen), sehr unscharfes Bild bei normaler Haarnadelform mit gering atonischer Komponente. Vater mager, schwächlich, chronisches Magengeschwür. Ein Bruder der Mutter ebenfalls Astheniker, † 47jährig an Lungentuberkulose. Eine Base von Mutterseite war sehr schwächlich, jetzt kräftiger. Eine zweite Base ebenfalls „überschlank und zart“, groß. Beide Eltern der Mutter waren groß und schlank. Vatersvater litt jahrzehntelang an schwerem Asthma.

Körpergröße 176,8, Gewicht 50,8 kg.

Schmaler, flacher Thorax, abstehende Scapulae scaphoideae, spitzer Rippenwinkel, relativ lange Glieder, fehlender Schenkelschluß, sehr dürtige Muskulatur, sehr langer Hals, Adamsapfel.

PLATTNER I	76,0	< 84,0	< 94,5	leptosom
PLATTNER II	1 (55)	< 77,8	> 69,8	leptosom-athletisch
PLATTNER-Körperbauindex	2,53			leptosom
ROHRER	0,92			leptosom
Brustumfangsymphysenhöhenindex	80,5			leptosom
Brustschulterindex	50,0			leptosom
Akromiokristalindex	69,9			athletisch

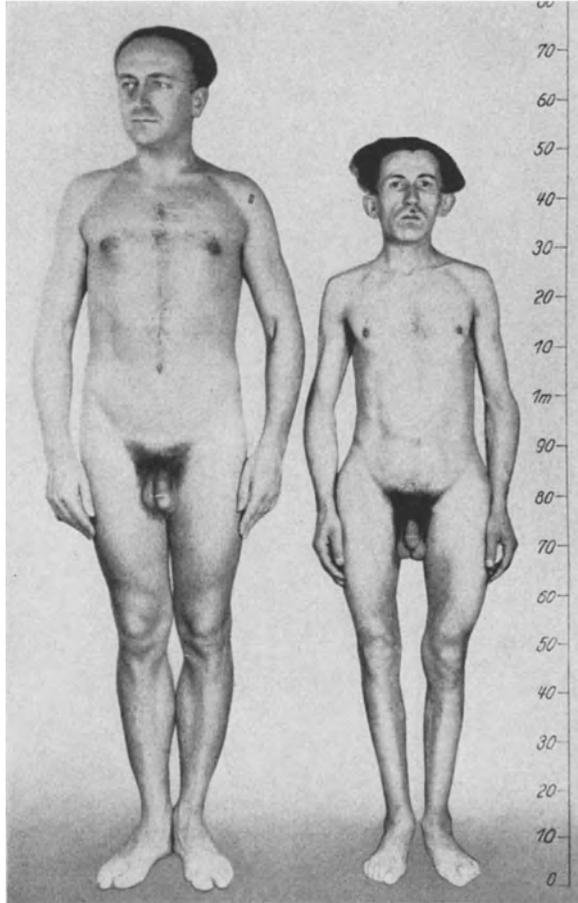


Abb. 71. Osteopsathyrotiker mit Vergleichsperson. Körpergröße 152 cm.

Der Habitus asthenicus kann auch — gewissermaßen symptomatisch — bei solchen überwiegend erbbedingten Systemkrankheiten in Erscheinung treten, die mit einer starken *Schlaffheit des Bindegewebes* verbunden sind. Hierher gehört unter anderem jene Erbkrankheit, die ihren Namen von der besonders im Vordergrund stehenden, zu gehäuften Knochenbrüchen führenden Untertwertigkeit des Skelets trägt, die Osteopsathyrose. Die allgemeine Insuffizienz der Stütz- und Bindegewebe kommt bei dem Leiden auch noch in einem Lokalsymptom zu besonders sinnfälligem Ausdruck, den sog. blauen Skleren.

Sie werden bedingt durch die Dünnhheit des Lederhautgewebes und das Phänomen des Durchscheinens von Licht durch trübe Medien. Schließlich äußert sich die genannte Insuffizienz des Bindestützgewebes in dem fast nie vermißten Symptom allgemeiner Asthenie.

Ich gebe folgendes Beispiel:

Erich H., 38jähriger Metallarbeiter (Abb. 71). Als Säugling beim Trockenlegen Oberschenkelbruch. Weitere Frakturen als Kind (beim Spielen, auf dem Eise usw.) und als

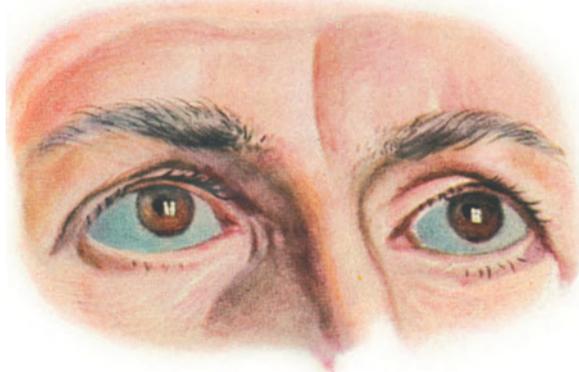


Abb. 72. Blaue Skleren bei Osteopsathyrose.

Lehrling. 37jährig Bruch rechte Kniescheibe. Krankenhaus. Im ganzen etwa 30 Brüche. Seit einigen Jahren schwerhörig. Laut eingehender Untersuchung der HNO.-Poliklinik Mittel- und geringe Innenohrschwerhörigkeit. Frühzeitig gealtert. Haare ziemlich grau. Asthenischer Habitus. Größe: 152 cm. Gewicht 41,3 kg. Brustumfang 80 cm. Spitzer Rippenwinkel. Zähne hochgradig defekt. Prothese. Auffallend tiefblau graue Skleren (Abb. 72). Sonst ophthalmologisch o.B. Temporalis geschlängelt. Rechtes Ellenbogengelenk nur bis 130° durchzubiegen (alte Frakturen) (Abb. 73). Relativ breites Becken. Fehlender Schenkelschluß. Exostosenartige Vorwölbung am Epicondylus lat. des rechten Ellenbogens. Tibiakanten besonders rechts, etwas säbelscheidenförmig. Fußform und Fußgewölbe normal. Leichte



Abb. 73. Alte Olecranonfraktur bei Osteopsathyrose.

Genua vara. Kreisförmige Operationsnarbe oberhalb der rechten Patella nach Fraktur. An der Patella deutlicher Callus und exostosenartige Vorwölbung. Hochgradige Vorwölbung der Squama occipitalis. Röntgenologisch das ganze Skelet auffallend grazil und kalkarm. Knochen stellenweise verbogen. Im Bereich des rechten Olecranons Zeichen einer alten Fraktur. Wahrscheinliche Frakturreste an beiden 12. Rippen und der rechten 5. Rippe (Prof. Dr. HAASE, chirurgische Poliklinik Ziegelstraße). Keine Überstreckbarkeit der Gelenke. Starker Händetremor beiderseits. Ca, P, Rest-N, Bilirubin, Zucker im Blut normal. Senkungszeit und Blutbild normal. Urin o. B. Wa.R. ∅. Elkg normal. Intern und neurologisch o. B. Intelligenz dürftig (117—19 = 108, 3mal 17 = 41, 3 RM weniger 1,67 = 2,27, Hauptstadt von England? Teich/Bach?, Staatsanwalt ist „höher“ als Rechtsanwalt). In der Volksschule 3mal sitzen geblieben.

Mutter (Abb. 74) und Base (Abb. 75) haben ebenfalls eine typische Osteopsathyrose mit tief blaugrauen Skleren. Erstere machte wenige, letztere 14 Frakturen durch. Sie ist 139,5 cm groß, 35,5 kg schwer. Brustumfang 70 cm. Verkrümmung und Verkürzung des

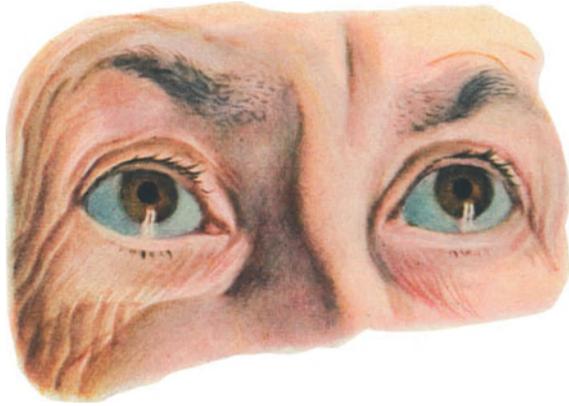


Abb. 74. Blaue Skleren bei Osteopsathyrose (Mutter von Abb. 71).

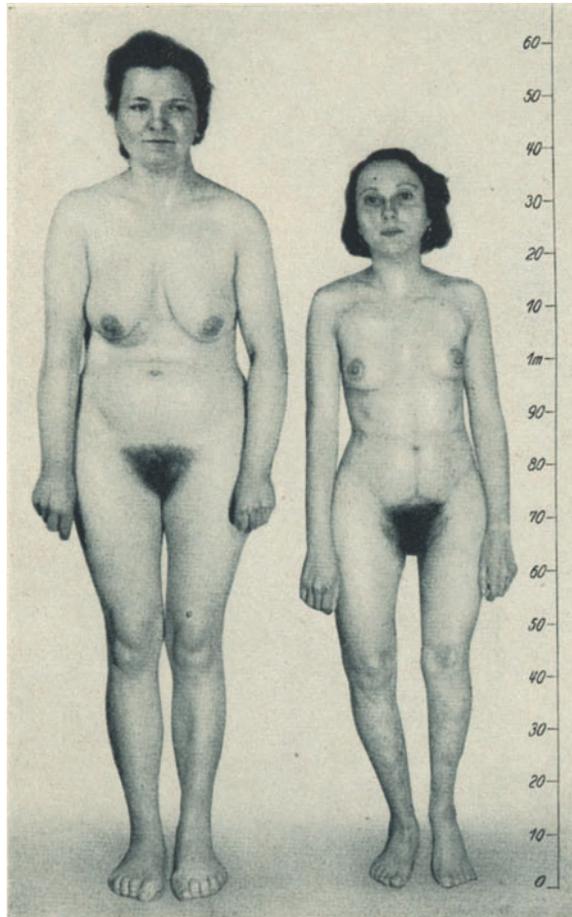
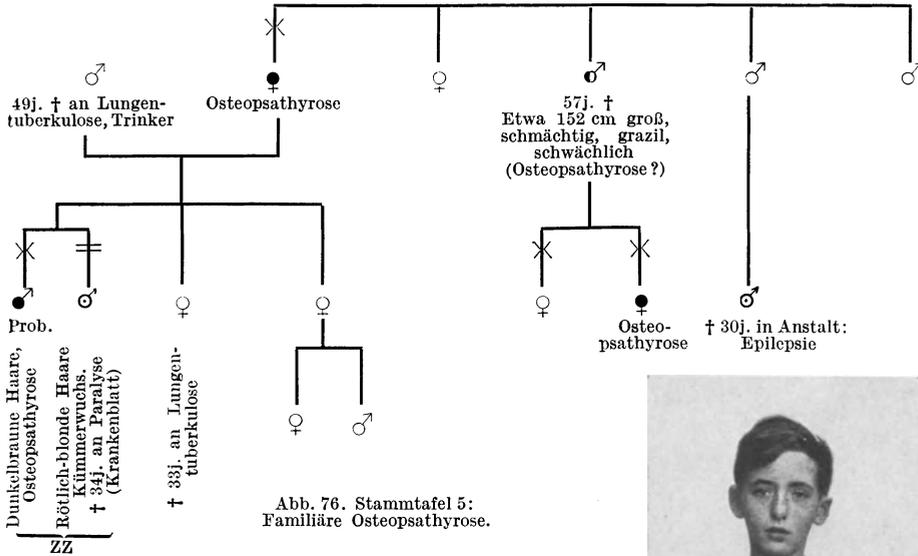


Abb. 75. Osteopsathyrose (Base von Abb. 71). Körpergröße 139,5 cm.

linken Beines um 5 cm. Hände überstreckbar. Hypoplastisch-asthenischer Körperbau. Typischer Röntgenbefund des Skelets. Beschränkt.



Ein weiteres Syndrom mit allgemeiner Asthenie ist die *Arachnodaktylie*, benannt nach den auffallend zarten, an Spinnenglieder erinnernden Fingern und dem allgemein schwächtigen Skelettsystem. Die Arachnodaktylie stellt „eine extreme Variante des leptosomen Formentypus“ dar (GLANZMANN).

„Durch die Grazilität des Skelets, durch die Schlaffheit und Dürftigkeit von Gelenkapparat, Bändern, Sehnen und Muskulatur, zum Teil auch als Folgen der Rachitis, entstehen nach verspätetem Gehenlernen frühzeitig Wirbelsäulenverbiegungen“ (K. H. BAUER).

Das typische Syndrom zeigt der nebenstehende Pat.: Heinz K. 10jährig. Geburt mit 8 Monaten. Gelaufen mit $\frac{5}{4}$ Jahren. Die Kyphoskoliose soll schon mit 6 Monaten aufgetreten sein. Sie wurde als „rachitische Frühskoliose“ lange Zeit erfolglos mit Gipsbetten und orthopädischem Turnen behandelt. Starke Infektionsanfälligkeit, u. a. chronische Otitis media und Pneumonie.

137 cm groß, 25,2 kg schwer. Sehr schwächlicher, graziler Körperbau. Finger und Zehen auffallend lang und dünn. Hände und Füße auffallend lang (vgl. Abb. 77, 78). Geringe Syndaktylie der Finger, 4. und 5. Finger beiderseits volarwärts verkrümmt. Starke Überlänge der Arme und Beine. Muskulatur und Fettpolster äußerst dürrig. Dermographie, Akrocyanose der Hände. Puls 100. Keine Zeichen überstandener Rachitis, insbesondere Zähne o. B. Kryptorchismus links, rechter Hoden haselnußgroß. Senkungszeit 30/70 mm. Sonst intern und neurologisch o. B. Wa.R. ø. Keine Spina bifida.

Die Tochter eines Veters des Vaters hat ebenfalls eine Kyphoskoliose, eine Spina bifida occulta S₁ und ist debil. Die Tochter einer Base des Vaters hatte eine Poliomyelitis. Der Vater leidet an multipler Sklerose. Vater und Mutter sind Vetter und Base 2. Grades. In der Familie wurden 31 Personen selbst untersucht.

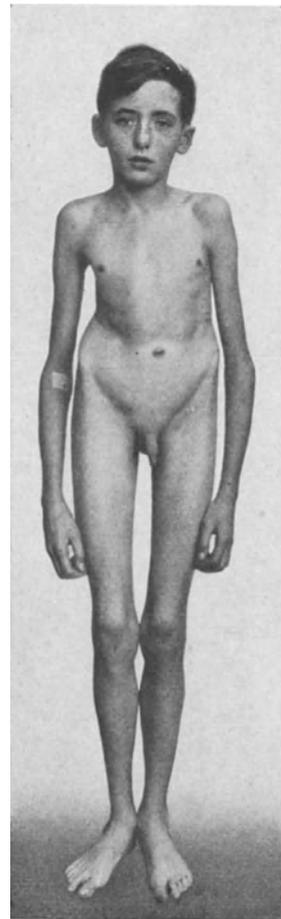


Abb. 77. Arachnodaktylie.

Das Schrifttum über die Erbllichkeit der Arachnodaktylie ist kürzlich von K. H. BAUER in JUSTS Handbuch zusammengestellt worden. Bemerkenswert ist sein Hinweis auf die Häufigkeit von Rudimentärfällen unter den Blutsverwandten Arachnodaktyler; in einem Falle BIERS hatte der Probandenvater einen „asthenischen Habitus“.

Die Arachnodaktylie ist häufig, nach SCHWARZWELLER in 37 von 60 Fällen des Schrifttums, mit angeborener, doppelseitiger Linsenluxation vereinigt. Unter 10 Fällen von Luxation bzw. Subluxation der Linse, die mir in den letzten Jahren freundlicherweise von



Abb. 78. Arachnodaktylie. Daneben Vergleichshand eines Gleichaltrigen. (Vgl. Abb. 77.)

der Univ.-Augenklinik Ziegelstraße und der Charité-Augenklinik überwiesen wurden, fand ich allerdings nur 3mal eine abortive und einmal eine voll ausgeprägte Arachnodaktylie. Die weitgehende Unabhängigkeit des erblichen Irisschlottens vom Gesamthabitus zeigt deutlich die folgende Stammtafel eines dieser Kranken, auf die wir später in anderem Zusammenhang noch zurückkommen werden. Ob die starke Asthenie des völlig augengesunden jüngsten Bruders mit dem Erleiden in einem Zusammenhang steht, muß dahingestellt bleiben (Abb. 79).

Wir sehen also, daß zwischen reiner Asthenie und Asthenie in Verbindung mit verschiedenartigen Entwicklungsstörungen fließende Übergänge bestehen. Dem entspricht auch die wiederholt hervorgehobene Tatsache, daß man unter Asthenikern wesentlich mehr Entwicklungsstörungen, „Degenerationszeichen“, findet als unter den anderen Körperbautypen, besonders den Pyknikern und daß auch die Gesamtentwicklung hier deutliche Unterschiede zeigt; in Reihenuntersuchungen E. SCHLESINGERS erwiesen sich als rückständig 9—33% der Leptosomen, dagegen nur 3—15% der Pykniker. Bei dieser Sachlage ist es nicht verwunderlich, wenn man zahllosen Übergangs- bzw. Kombinationsfällen zwischen Asthenie und Infantilismus begegnet, die vor allem von P. MATHES in seinem Buch „Der Infantilismus, die Asthenie“ (1912) und auch von anderer Seite als „asthenischer Infantilismus“ (v. KEMNITZ) geschildert wurden¹. Die nahen Beziehungen werden auch von A. MAYER (1938) betont. Dennoch glaubt dieser Autor, beide Zustandsbilder stets dadurch auseinander halten zu können,

¹ Ein Beispiel von asthenischem Infantilismus aus einer Asthenikerfamilie findet sich S. 264. Vgl. auch S. 120, Anm. 2.

daß beim Infantilismus „die formale Anatomie der Organe immer irgendwie gestört ist, die Funktion muß es nicht sein. Bei der Asthenie fehlt es immer an der Funktion und am Tonus, die Anatomie der Organe kann normal sein“. Hier ist auch darauf hinzuweisen, daß Entwicklungsstörungen unter Schizophrenen wesentlich häufiger beobachtet werden als unter Manisch-Depressiven (KRETSCHMER, PLATTNER) und daß ZIELINSKY (zit. nach STILLER S. 136) an 854 Phthisikerleichen — d. h. einem Krankengut mit einer gegenüber dem Durchschnitt erhöhten Leptosomie-Häufigkeit — eine auffallende Anzahl von

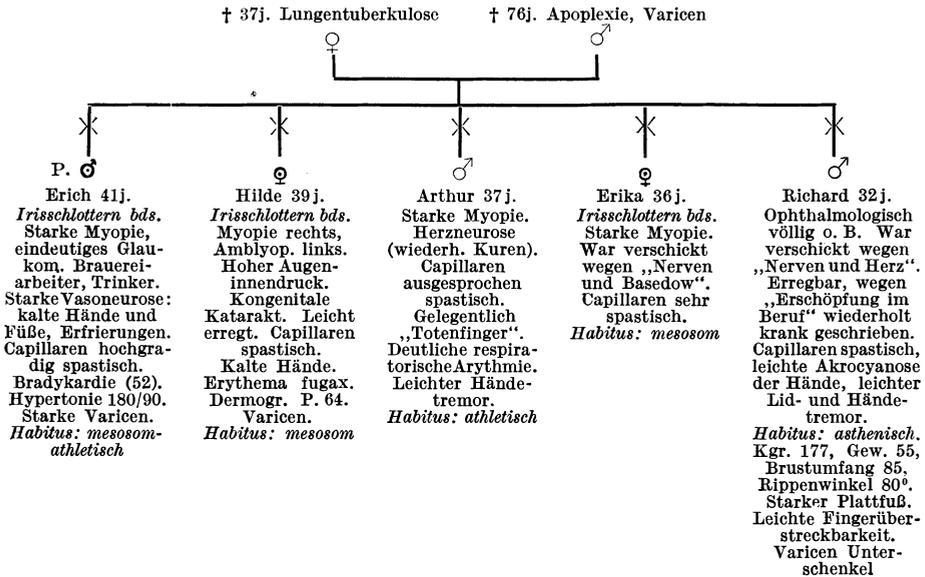


Abb. 79. Stammtafel 6: Erbliches Irisschlottern. Familiäre Vasoneurose (hierzu vgl. S. 222).

Entwicklungsstörungen feststellte. Hier wären allerdings noch Vergleichsuntersuchungen an einem anderweitigen Krankengut zu fordern. In Zusammenhang mit diesen Feststellungen steht wohl auch die Tatsache, daß die verschiedenartigsten erblichen Entwicklungsstörungen mit einer den Gesamtorganismus betreffenden Hemmung der normalen Ausreifung verbunden zu sein pflegen (vgl. S. 32 und 119).

Für die menschliche Konstitutionslehre haben wir aus diesen Tatsachen die methodische Folgerung zu ziehen, den phänotypischen und genealogischen Befund stets in sorgfältigster Weise zu erheben, um eventuell den symptomatischen Charakter einer Asthenie ermitteln zu können. GIGON hat durchaus Recht, wenn er schreibt, daß die Asthenie kein einheitlicher Begriff sei; sie stellt ein Syndrom dar, das zwar häufig ziemlich selbständig und erbkonstant (SCHLEGEL, eigene Befunde) auftreten kann, aber oft auch als Ausdruck einer tiefergreifenden, meist erblichen Entwicklungsstörung aufgefaßt werden muß.

Wenn die in diesem Kapitel behandelte Steigerung normaler Habitusvarianten zu ausgesprochen pathologischen Syndromen bei der Asthenie sehr deutlich nachweisbar war, so scheinen mir die Bestrebungen mancher Autoren, auch zwischen anderen Habustypen und gewissen Anomalien Brücken zu finden, wenig befriedigend. So kann ich KRETSCHMER nicht folgen, wenn er „Akromegaloide“ als „Extremvarianten des athletischen Habitus“ bezeichnet oder CONRAD, der 1940 schreibt: „Der athletische Habitus... ist aber auch nichts anderes als eine kontinuierlich und unmittelbar zum hypophysär-akromegalen

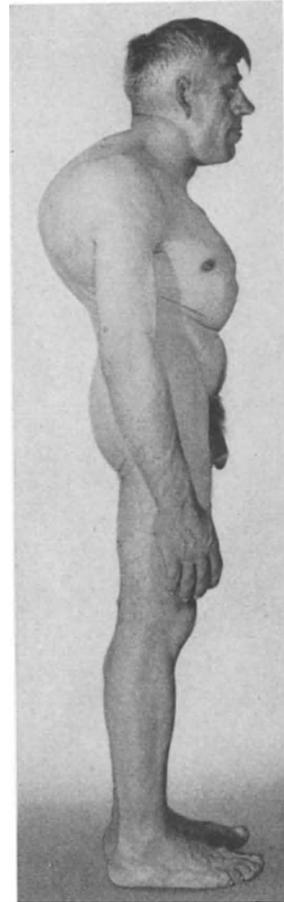
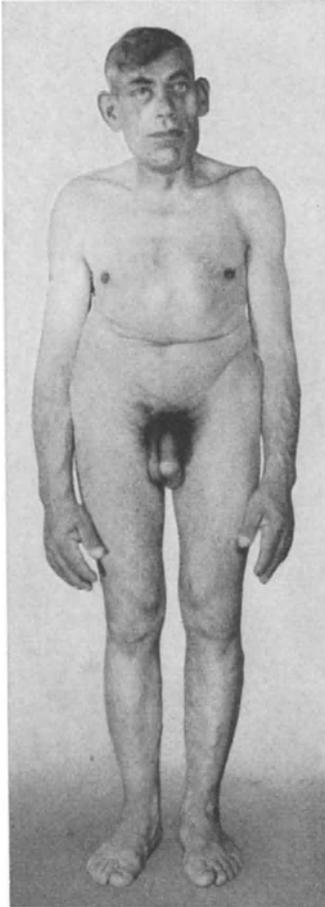


Abb. 80 a und b. Schwere Akromegalie mit hochgradigen sekundären Habitusveränderungen. 42 Jahre.
(Vgl. die den gleichen Kranken betreffenden Abb. 81 a und b.)



Abb. 81 a. Akromegalie. 42jährig.
(Vgl. Abb. 80.)



Abb. 81 b. Derselbe in gesundem Zustand
mit 21 Jahren.

Körperbau, somit zu einer dysplastischen Form hingeführende Wuchsform, die man deshalb auch unter die dysplastischen Formen im weiteren Sinne zählen könnte. Nach KRETSCHMER ist der Akromegale gleichsam die Idealprägung des



Abb. 83. Dieselbe mit 20 Jahren.
(Nach KORKHAUS.)



Abb. 85. Dieselbe mit 24 Jahren.
(Nach KORKHAUS.)



Abb. 82a und b. 40jährige Akromegale. (Nach KORKHAUS.)



Abb. 84a und b. 51jährige Akromegale. (Nach KORKHAUS.)



Athletikers“. Ein Blick auf unsere Abb. 42, 43 a und 120 sowie auf einen Akromegalen (Abb. 80) zeigt besser als viel Worte die Unhaltbarkeit derartiger Behauptungen. Der ideal schön proportionierte und modellierte Körper des Athletikers, wie ihn die Skulpturen aller Zeiten abbilden, hat keine Beziehungen zu jenen Karikaturen des menschlichen Leibes, die uns in den

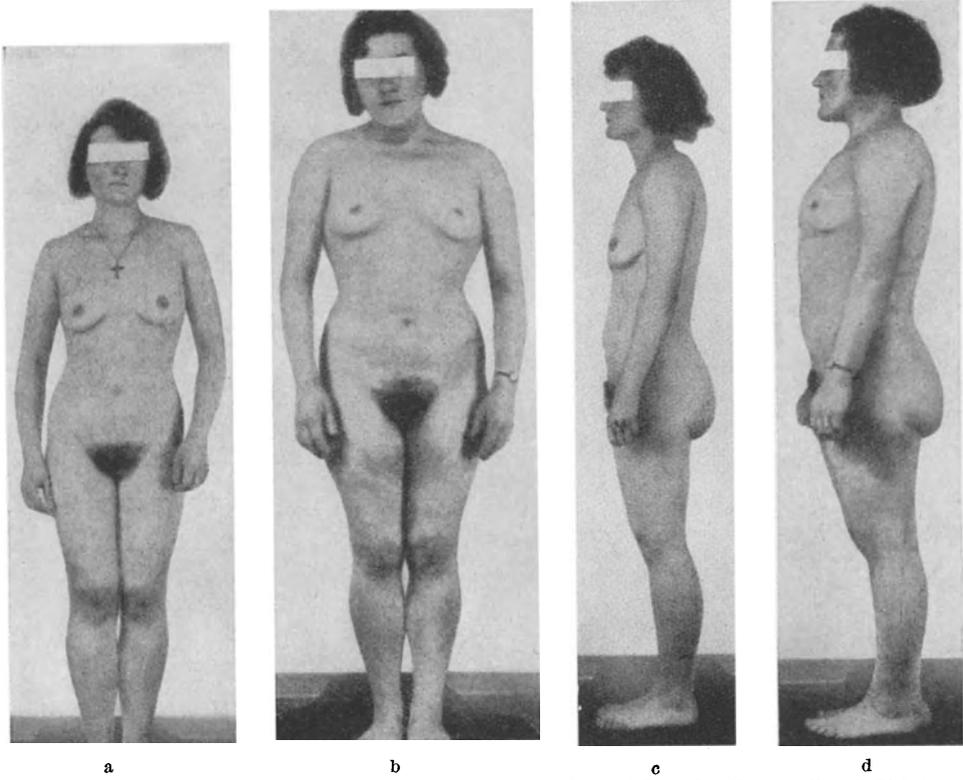


Abb. 86 a—d. Hochgradige Diskordanz des Körperbaus bei 25jährigen EZ infolge Akromegalie mit Diabetes des einen Partners. (Nach STÖRRING und LEMSER.)



Abb. 87. Dasselbe Zwillingenpaar mit 14 Jahren vor Ausbruch der Krankheit. (Nach STÖRRING und LEMSER.)

Endokrinopathen entgegnetreten. Bezeichnet doch auch KRETSCHMER das Unschöne, Disharmonische als ein Hauptkriterium der dysplastischen Wuchsform. Von den typischen Merkmalen des Akromegalen, denen er seinen Namen verdankt, ist beim klassischen Athletiker keine Rede: Kinn, Lippen, Ohren, Zunge, Finger, Hände, Zehen, Füße, Wirbelsäule, Sternum usw. sind bei diesem völlig normal proportioniert und zwar auch beim alten Athletiker (vgl. Abb. 43b). Allein aus der bei manchen Athletikern (Boxertypen!) zu findenden starken Entwicklung der Supraorbitalwülste — der man übrigens bekanntlich auch bei bestimmten Hochbegabten, z. B. manchen Mathematikern begegnet — können entsprechende Folgerungen nicht abgeleitet werden.

Der Kraft des Athletikers steht eine ausgesprochene Schwäche des Akromegalen gegenüber. Dieser ist ein Hirntumorkranker, dessen Organismus prozeßhaft gewaltige Veränderungen erleidet, die mit seiner prämorbidem Konstitution in keinerlei Zusammenhang stehen. Dies zeigen beispielsweise die Gesichtszüge des oben abgebildeten Akromegalen im Alter von 21 und 42 Jahren (Abb. 81 a und b). Dasselbe läßt sich auch den von G. KORKHAUS gegebenen Abbildungen entnehmen, die Patientinnen betreffen, von deren sicherer Akromegalie ich mich selbst überzeugen konnte (Abb. 82—85).

Am eindrucksvollsten werden diese Verhältnisse aber wiedergegeben an den vorstehenden, von STÖRRING und LEMSER veröffentlichten Abbildungen eines EZ-Paares, dessen einer Partner allein an Akromegalie mit Diabetes erkrankt ist. Die ursprünglich konkordante Leptosomie beider Zwillinge hat durch den Hypophysenprozeß bei Zwilling I eine gewaltige Abänderung erfahren.

Hier ist auch ZELLERS Angabe zu vermerken, daß die leichten Fälle von Dystrophia adiposo-genitalis — er spricht von präpuberalem Fettwuchs — meist zu einer „Gesamtgestalt in Form eines fettreichen, weichrunden, oft disharmonischen, nach KRETSCHMER ausgeprägt pyknischen Körperbaus“ ausreifen. So sicher die Tatsache ist, daß diese Jugendlichen ihre hypophysäre Fettsucht im Laufe der Entwicklung spontan zu verlieren pflegen (BORCHARDT) und zwar gleichgültig ob sie einer sog. „nachreifenden Konstitutionstherapie“ unterzogen werden oder nicht, so fraglich ist doch die genannte Behauptung ZELLERS. Zum mindesten bedarf sie einer Begründung durch größere Untersuchungsreihen bis in die Zeit des Erwachsenenalters. Wie wir oben zeigten, äußert sich der pyknische Körperbau häufig in Form der charakteristischen, indexmäßig vor jeder Fettanlagerung bereits nachweisbaren Skeletproportionen (vgl. S. 60), wenn auch nicht geleugnet werden soll, daß frühzeitige Fettsucht bei jugendlichen Pyknikern vorkommt (vgl. S. 61). Diese pflegen aber keine Zeichen der Genitaldystrophie, keine Genua valga usw. aufzuweisen. WEISSENFELD hat vor kurzem darauf hingewiesen, „daß der Pykniker nicht zur Ausartung in pathologische Formen neigt“.

β) Allgemeine Entwicklungshemmung. Der Kümmerwuchs.

Infantilismus. Wie FALTA 1927 sehr richtig schrieb, gibt es „kaum einen Begriff in der medizinischen Literatur, über den mehr Verwirrung herrscht als über den Infantilismus“. Während PERITZ, PENDE, BRANDIS, BORCHARDT, BERLINER und einige andere Autoren auch sämtliche mit Wachstumsstörungen verbundenen Bluthrüsenerkrankungen hierher rechnen wollen, wie Kretinismus, hypophysären Zwergwuchs, Dysgenitalismus, Dystrophia adiposogenitalis, die sog. pluriglandulären Störungen, ja zum Teil sogar die Akromegalie, ferner auch anderweitige klar abzugrenzende Syndrome wie Mongolismus oder Chondrodystrophie, stehen wir mit FALTA und zahlreichen anderen Autoren auf dem

Standpunkt, daß all diese Krankheitsbilder auszuschalten und nur diejenigen Entwicklungsstörungen dem Infantilismus zuzurechnen sind, bei denen eine allgemeine, nicht primär endokrin bedingte Wachstumshemmung besteht, wenn auch selbstverständlich gelegentliche Übergänge zwischen Infantilismus und verschiedenen Endokrinopathien vorkommen. Die allgemeinste Definition des Infantilismus stammt von LORAIN, der sich als einer der ersten mit diesen Erscheinungen beschäftigte. Er versteht unter Infantilismus:

„La débilité, la gracilité et la petitesse du corps, par une sorte d'arrêt de développement, qui porterait plutôt sur la masse de l'individu que sur un appareil spécial: en un mot des sujets atteints d'une jeunesse persistente, qui retarde indéfiniment chez eux l'établissement intégral de la puberté“ (zit. nach FALTA). „Wenn der Infantilismus durch ein Stehenbleiben des ganzen Organismus auf kindlicher Entwicklungsstufe zustande kommt, so bleibt das Blutdrüsensystem (insbesondere das Genitale, Ref.) ebenso kindlich wie das Skelet oder der hämatopoetische Apparat oder das Zentralnervensystem. Es ist dabei die Entwicklungsstörung des Blutdrüsensystems der des ganzen Organismus nur koordiniert und wir können daher den Infantilismus nicht zu den primären Blutdrüsenerkrankungen rechnen“ (FALTA). Es ist deshalb durchaus abwegig, wenn CONRAD neuerdings den Infantilismus für eine Entwicklungsstörung „der psychischen und physischen Sexualkonstitution“ erklärt; diese Definition muß, um nicht aufs neue Verwirrung entstehen zu lassen, auf Eunuchoidismus, Hypogonitalismus, adiposogenitale Dystrophie und ähnliche Zustände beschränkt bleiben. Auch H. MARX fordert eine strenge Abtrennung von Hypogonitalismus, insbesondere Eunuchoidismus einerseits und Infantilismus andererseits¹. Dies geht auch schon daraus hervor, daß nach der Ansicht des gleichen Autors der Hypogonitalismus bei (dystrophischem) Infantilismus „zweifello in der Mehrzahl der Fälle sekundärer“ Natur ist. BERLINERS Behauptung, daß die Pathogenese des dystrophischen Infantilismus nur so verstanden werden könne, daß das schädigende Agens erst das Blutdrüsensystem in Mitleidenschaft ziehe, ist zum mindesten unbewiesen.

Trotz aller Verschiedenheiten in der Auffassung über Wesen und Einteilung des Infantilismus — geschichtliche Hinweise finden sich bei HART (1922, S. 323f.) — sind sich heute doch alle Autoren darin einig, daß es sich um einen ätiologisch auf die verschiedenste Art und Weise zustande kommenden Symptomenkomplex handelt. Zweckmäßigerweise unterscheidet man zwei Hauptgruppen, nämlich eine idiopathische, früher auch primordial oder germinativ genannte Form und eine symptomatische Form.

Der *idiopathische Infantilismus* beruht auf einer noch sehr wenig erforschten, wohl vorwiegend erblichen allgemeinen Entwicklungshemmung. Entsprechende Beispiele finden sich im Schrifttum nur ganz vereinzelt, so bei BORCHARDT (1930, S. 350). Ich selbst beobachtete unter etwa 20 Infantilen, denen ich im Laufe der letzten 10 Jahre begegnete, folgenden einschlägigen Fall:

18jähriger Unterprimaner. Intellektuell vollwertig, psychisch auch sonst unauffällig, abgesehen von etwas depressiv-gedrücktem Wesen infolge seiner körperlichen, vor allem sexuellen Unterentwicklung.

Körpergröße 147,5, Gewicht 49,5. Brustumfang 80. Normal proportioniert. Proportionaler Brustumfang 54,2. PIGNET-Index + 21,6. Starke Hemmung der Sexualentwicklung: Hoden haselnußgroß, fehlende Scham-, Achsel- und Barthaare. Stimme nicht mutiert. Zarte Nagelfalzkapillaren mit Zeichen von Unterentwicklung (Neohypoplasie- und Archiformen nach JAENSCH). Neurologisch, intern, insbesondere stoffwechselfathologisch bei eingehender klinischer Beobachtung ganz o. B.

¹ MARX: dieses Handbuch Bd. VI/1, S. 282.

Auch ein Bruder ist „noch nicht richtig entwickelt“ und relativ klein. Eigenuntersuchung nicht möglich (Ausland). Ein 12jähriger Vetter zeigt Zeichen von Frühentwicklung: 170 cm Körpergröße, Stimmwechsel, Schnurrbart.

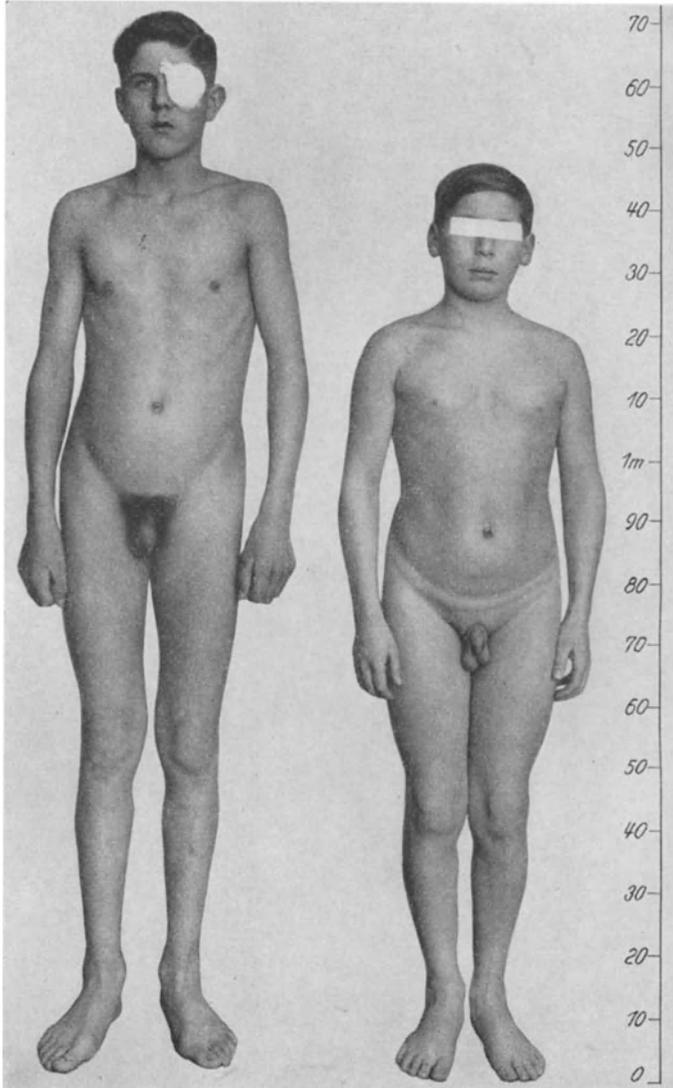


Abb. 88. Idiopathischer Infantilismus bei 18jährigem. Körpergröße 147,5 cm.

Möglicherweise handelt es sich hier um einen Fall sog. polarer Vererbung, d. h. die teils nach der positiven, teils nach der negativen Seite gerichtete erbliche Störung eines Wachstumsprinzips.

Zu einer Sondergruppe des idiopathischen Infantilismus möchte ich jene Fälle zusammenfassen, bei denen es im Rahmen einer tiefer greifenden, mit mehr oder weniger zahlreichen Mißbildungen einhergehenden und wohl auch meist erblichen Störung der normalen Ontogenese auch zu einer allgemeinen Entwicklungshemmung kommt. Der kurzen Verständigung halber schlug ich für

derartige Krankheitsbilder den Namen *dysontogenetischer Infantilismus* vor. Als Beispiel diene folgende Beobachtung:

Anneliese W., 20jährig. 142 cm groß. Noch nie menstruiert. Hypoplasie von Mammae und Mamillen. Uterus kleinfingergliedgroß. Ovarien ? (Frauenklinik der Charité). Offene Epiphysenfugen (Abb. 91). Genua valga. Debilität mit stark kindlichen Zügen. Multiple Abartungen (vgl. dazu S. 200): Pterygium colli (Abb. 90), ausgedehnter brauner Gesicht-

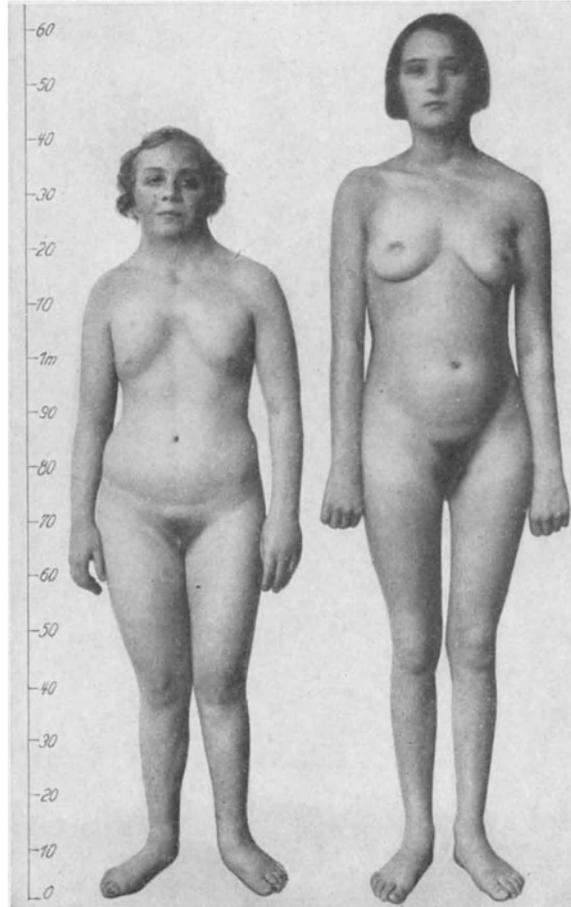


Abb. 89. Dysontogenetischer Infantilismus bei 20 jähriger. Körpergröße 142 cm. (Vgl. Text.)

naevus, Status dysraphicus (Spina bifida occulta S_1 , Trichterbrust, Spaltbildung der ersten linken Rippe, links Halsrippe). Vater debil. Vaterschwester klimakterische Psychose, Vatersvater geisteskrank. Muttersvater starker Trinker, gestorben an Lebercirrhose.

Vor kurzem hat BRAKHAGE einen ganz analogen Fall beschrieben. Trotz starker Hemmung des Längenwachstums — es besteht ein Rückstand gegenüber dem Alterssoll um 35 cm — möchte der Verfasser nicht von Infantilismus sprechen, unter anderem deshalb, weil eine Debilität besteht. Dies widerspricht den allgemeinen Erfahrungen über Infantilismus, da von den verschiedensten Autoren immer wieder auf die häufigen Intelligenzdefekte bei Infantilen hingewiesen wird (vgl. z. B. obigen Fall S. 90, Abb. 59). Auch die normale Knochenkernentwicklung widerspricht nach meinen Erfahrungen nicht der Annahme eines Infantilismus (vgl. die zitierte Bemerkung BORCHARDTS S. 122). Mit der Bezeichnung „degenerativer Kleinwuchs mit Pterygium colli“ dürfte das vorliegende Syndrom wenig zweckmäßig bezeichnet sein. Dagegen ist BRAKHAGE zuzugeben, daß man ein derartiges

Syndrom selbstverständlich auch den multiplen Abartungen v. PFAUNDLERS zurechnen kann. Dabei kommt aber die ausgesprochene körperliche und psychische Entwicklungshemmung nicht zum Ausdruck, die manchen Fällen multipler Abartung fehlt. Auch ULLRICH hat einen entsprechenden Fall geschildert (1930), den er den multiplen Abartungen zurechnet; der Wachstumsrückstand betrug 9 cm.

Für das Verständnis derartiger Fälle von dysontogenetischem Infantilismus bietet uns das Tierexperiment wertvolle Handhaben. Durch die oben (S. 32) genannten Untersuchungen an den verschiedensten Objekten konnte immer wieder gezeigt werden, daß gewisse Syndrome, die sich aus zahlreichen Entwicklungsstörungen zusammensetzen, durch bestimmte, monomer übertragene Gene bedingt werden, die neben dieser spezifischen polytopen Wirkung noch eine allgemeine, den Gesamtorganismus befallende Entwicklungshemmung zur Folge haben. Dasselbe dürfte in derartigen Fällen der Humangenetik der Fall sein, wenn auch ihre genetische Analyse noch alles zu wünschen übrig läßt.

Allgemeiner Wachstumsrückstand ist des öfteren bei erblichen Entwicklungsstörungen bzw. erblich-degenerativen Erkrankungen beobachtet worden, am häufigsten, aus naheliegenden Gründen, bei solchen des Skelets. Ich nenne hier Osteopsathyrose (vgl. unsere Fälle auf S. 106 f.), das KLIPPEL-FEIL-Syndrom (ein eigener männlicher Fall mit klassischem Syndrom ist nur 152,9 cm groß¹), ein von ECKHARDT beschriebenes Syndrom bestehend aus Coxa vara, Gebißanomalien und Klinodaktylie (1940, S. 293), Osteodysplasia

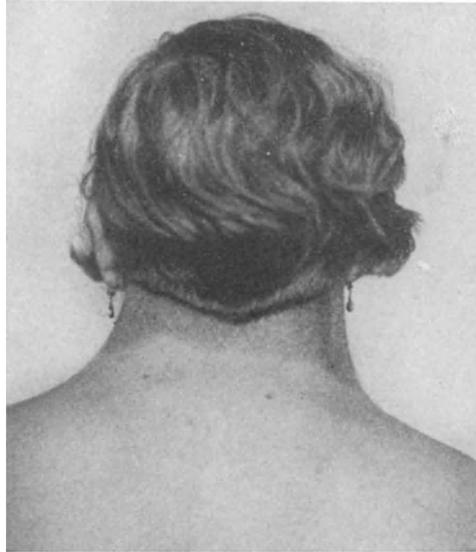


Abb. 90. Dieselbe. Flügelfell.

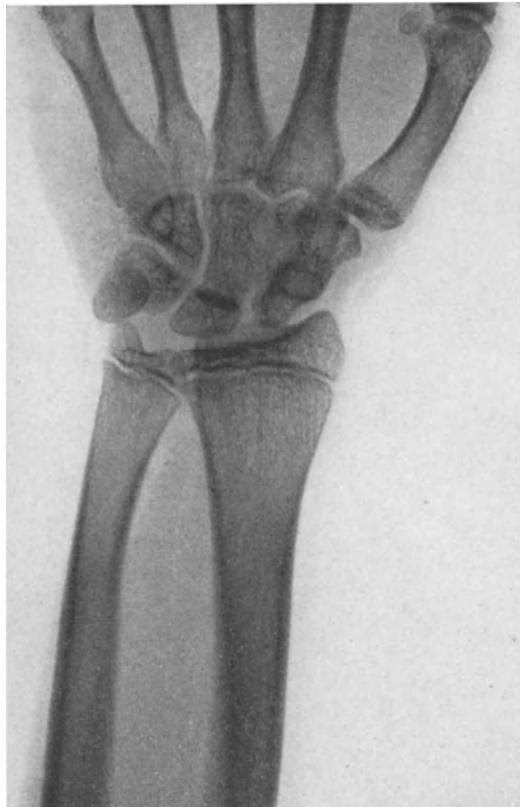


Abb. 91. Dysontogenetischer Infantilismus (vgl. Abb. 89 u. 90). Offene Epiphysenfugen.

¹ Schilderung des Befundes Zbl. Neur. 102, 186.

exostotica¹, erbliche Osteochondritis dissecans (BAUER, l. c. S. 229), Marmorknochenkrankheit², VOLKMANNSche Sprunggelenkdeformität (BAUER, l. c. S. 249), Daumenmißbildungen neben Zungenspaltung und Makroglossie (SZABO), Schulterblatthochstand, Brachydaktylie (SEIDLMAYER), Akrocephalosyndaktylie (L. HAASE). Seltener sind anderweitige pathologische Mutationen des Menschen mit allgemeiner Entwicklungshemmung verknüpft; ich verweise auf die wieder-

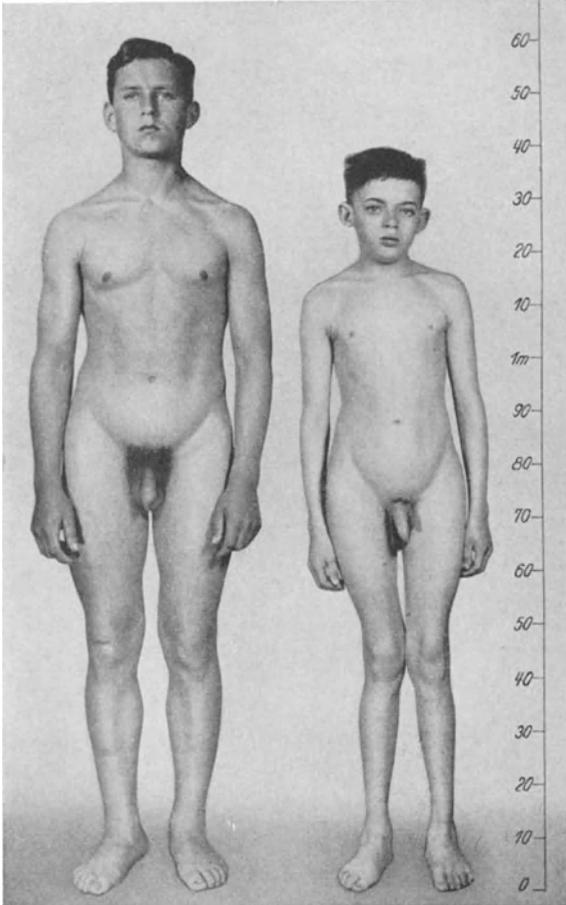


Abb. 92. Infantilismus nach mütterlicher Eklampsie und Frühgeburt bei 15-jährigem. Körpergröße 141,5 cm.

holt erwähnte, statistisch erwähnte, sicher gestellte Beziehung von Infantilismus und Erbataxie (vgl. S. 90) und nenne schließlich noch die Fälle von JÄCKLI (Poikilodermie = Hautatrophie) bzw. CHAND (hypertrophische Lebercirrhose bei 3 Brüdern), die mit Infantilismus kombiniert waren. Eine planmäßige Durchsicht des Schrifttums würde sicherlich noch wesentlich mehr einschlägige Beobachtungen zutage fördern. Parallelbefunde aus der Experimentalgenetik wurden oben mitgeteilt (S. 32).

Wesentlich häufiger und dementsprechend besser bekannt ist die Gruppe des *symptomatischen* (ROESSELE) oder *dystrophischen Infantilismus* (LORRAIN), d. h. derjenigen Formen einer allgemeinen Entwicklungshemmung, die mit großer Wahrscheinlichkeit auf intra- oder extrauterin einwirkende Schäden zurückzuführen sind, wobei allerdings die Frage offen bleibt, ob nicht die infantilistische Form der Reizbeantwortung teilweise durch prämorbid konstitutionelle Eigentümlichkeiten des betreffenden Individu-

¹ Nach K. H. BAUER in Handbuch der Erbbiologie, Bd. III, S. 143.
² Zwei von uns beobachtete Geschwister (♂ 28 Jahre, ♀ 27 Jahre) mit ALBERS-SCHÖNBERGScher Marmorknochenkrankheit neben sonstigen degenerativen Stigmen waren 147 cm große infantilistische Astheniker; vgl. CURTIUS u. PASS: Z. Neur. 173, 341 (1941).

erworbener Klappenfehler, um Infektionen (Tuberkulose, chronische Polyarthrit, auch Lues congenita), Vergiftungen usw. Auch Gehirnerkrankungen, wie z. B. die cerebrale Diplegie, können mit Infantilismus einhergehen (unter anderem eigene Beobachtungen).

Die folgenden Beobachtungen mögen als Beispiele von symptomatischem Infantilismus dienen:

Unser erster Fall zeigt die Wirkung von schwerer mütterlicher Erkrankung und Frühgeburt, sowie starker Rachitis (Abb. 92).

Gerhard B., 15 Jahre. 141,5 cm groß, Gewicht 31,5 kg. Hochgradige Hyperemesis und häufige eklamptische Krämpfe der Mutter mit Albuminurie und Zylindurie (Krankenblatt). Achtmonatskind. Gelaufen mit 2 Jahren, gesprochen mit 1½ Jahren, Bettnässen bis 3½ Jahre. Mittlerer Schüler, nie sitzen geblieben. Asthenisch-dysplastischer Habitus, starke Genua valga, Pes plano-valgus. Caput quadratum, Hutkrempe thorax, rachitische Zahnschmelzdefekte. Hypoplastische Testes, noch fehlende Achsel-, angedeutete Schambehaarung, kindliche Stimme. Neigung zu Bronchitis und häufigen Infekten, Vasoneurose mit Absterben der Finger, spastischem Capillarbild, Migräne. Psychisch stumpf, von kindischer Ängstlichkeit ohne größere Störungen der Intelligenz. Hb. 70%, Rote 3,4 Mill., Senkungszeit 20/45. Urin: Albumen starke Trübung, sonst chemisch o. B. Vereinzelte granulierten Zylinder, Erythrocyten, Leukocyten, Epithelien. Große, gerötete Tonsillen. Bronchitis. Intern sonst o. B. Fragliche epileptische Anfälle. Vater und 11jährige Schwester leptosom und vasolabil. Mutter leicht rachitisch (im übrigen vgl. oben).

Der folgende 19jährige Angestellte bot ein Bild, das mit größter Wahrscheinlichkeit als Spätform eines intestinalen Infantilismus zu gelten hat (Abb. 93): Größe 148,3, Gewicht 36,3. Brustumfang 70,5. Auffallend schmaler Thorax, relativ breites Becken. Auffallend stark entwickelter „Kinderbauch“. Pubes und Achselhaare, sowie Bartwuchs äußerst spärlich. Stimme gering mutiert (hoher Tenor?). Füße kühl-cyanotisch. Cutis marmorata der Oberschenkel. Kapillarmikroskopisch: Neohypoplasie- und zarte Neofomen. Strömung nirgends sichtbar. Blutbild 65% Hb., Rote 5,6 Mill., relative Lymphocytose (45%). Wa.R. ∅. Internistisch und neurologisch sonst völlig o. B. Intelligenz normal. Hatte bis zu 12 Jahren schwerste Magendarmstörungen, vor allem Brechdurchfälle.

Der folgende 19jährige Kranke Willy Sch. (Abb. 94) hatte mit 1 Jahr eine Rippenfellentzündung. Bis zum 5. Lebensjahr machte er häufige Lungenentzündungen durch. Er leidet an kalten Händen und Füßen und hat sich im Winter öfters die Finger erfroren. Der Appetit ist schlecht. Objektiv zeigt Pat. einen ausgesprochenen Kümmerwuchs: bei 149,6 Größe,

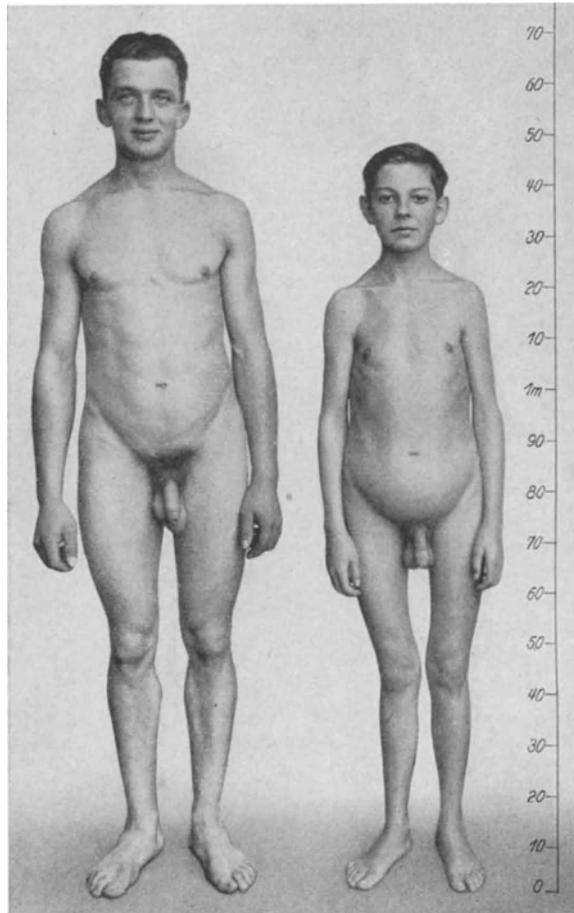


Abb. 93. Intestinaler Infantilismus bei 19jährigem. Körpergröße 148,3 cm.

35 kg Gewicht und 69 cm Brustumfang. Leichte Einziehung der linken Brustseite mit entsprechender Kyphoskoliose als Folge einer ausgedehnten Verschwartung der linken Thoraxseite (Abb. 95). Die Stimme ist mutiert. Pubes feminin. Starke Akrocyanose von Händen, Füßen und Ohren. Capillarmikroskopisch spastische Haarnadelformen neben einigen RAYNAUD- und „ARCHI“-Formen. Hoden etwas klein (kirschgroß). Starke Störung der Spermio-genese (Dr. med. et phil. STIASNY, Berlin). Senkungszeit 13/28. Leukocyten 10000. Sonst internistisch und neurologisch ganz o. B. Psychisch, insbesondere intellektuell o. B.

Ein klassisches Bild des früher sog. „*Nanismemitrale*“ zeigt schließlich die folgende Patientin (Abb. 96): Die 18jährige Kranke war 153,3 cm groß, 36,6 kg schwer. Brustumfang 77. Neben

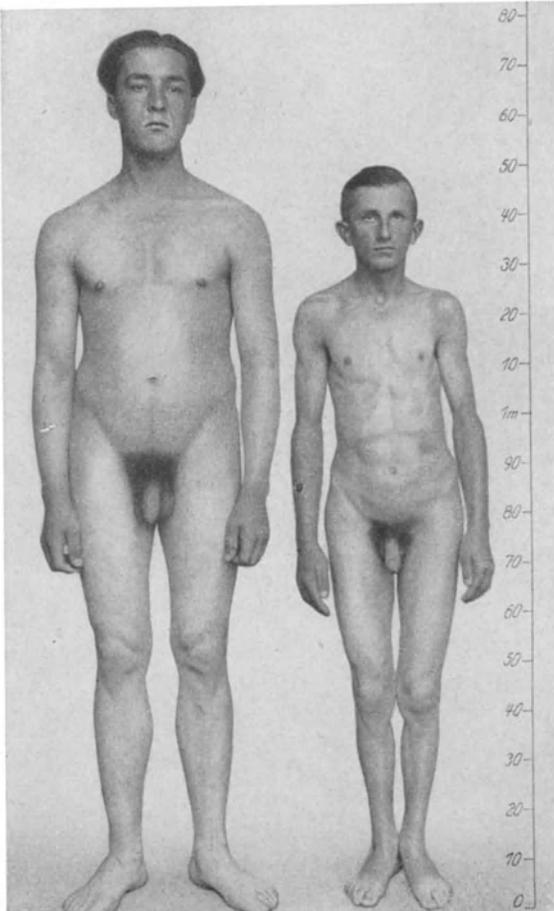


Abb. 94. Dystrophischer Infantilismus nach frühkindlicher Pleuritis (Tuberkulose?) bei 19 jährigem. Körpergröße 149,6 cm.

der starken Entwicklungshemmung (vgl. *Mammae*) besteht eine erhebliche Kachexie. Menarche 15jährig. Im allgemeinen regelmäßige Menstruation. Pat. hatte 8jährig Chorea minor. Seitdem Herzbeschwerden. Klinische Diagnose kombiniertes Mitralvitium mit hochgradiger Herzinsuffizienz. Anatomische Diagnose: chronische verruköse Endokarditis der Aorten-, abgelaufene Endokarditis der Mitralklappen, gering auch der Tricuspidalklappen. Hypertrophie und Dilatation des ganzen Herzens. Allgemeine Stauungsorgane. — Vater † an Lungentuberkulose.

Den von verschiedenen Autoren gebrauchten Begriff des *Partialinfantilismus* halten wir nicht für glücklich aus den gleichen Gründen, die oben gegen den Begriff der Partialkonstitutionen geltend gemacht wurden (S. 19). Mit dem Wort Infantilismus soll ja gerade die an den obigen Beispielen genügend verdeutlichte Tatsache zum Ausdruck gebracht werden, daß der Gesamtorganismus von einer allgemeinen, teils erblichen, teils exogenen Entwicklungsverzögerung betroffen wurde. Dehnt man dagegen den Begriff auf alle umschriebenen

Entwicklungshemmungen aus, so verliert er seinen ursprünglichen Sinn und seine

Prägnanz. Dies führt dazu, daß schließlich alle möglichen umschriebenen Anomalien und Mißbildungen einbezogen werden wie Lippenspalte, Spina bifida occulta usw., die im allgemeinen von keinerlei Hemmung der Gesamtentwicklung begleitet zu sein pflegen. Daß der Infantilismus nicht stets ein „universeller“ zu sein braucht — vgl. unsere obigen Beobachtungen auf S. 116 und 121 mit normaler Intelligenz — widerspricht nicht unserer Auffassung von einer allgemeinen Entwicklungshemmung. BORCHARDT weist mit Recht darauf hin, daß jedes Organ seinen eigenen Entwicklungsgang durchmacht, so daß „kaum je der Fall gegeben ist, daß alle

Organe in ganz gleicher Weise an der Entwicklungshemmung teilnehmen.“ Daß aber andererseits der Infantilismus nahe Beziehungen zur Asthenie besitzt, wurde schon früher erwähnt (S. 110). Der Begriff des „asthenischen Infantilismus“ bedarf allerdings noch weiterer, eingehender klinisch-erbbiologischer Klärung.

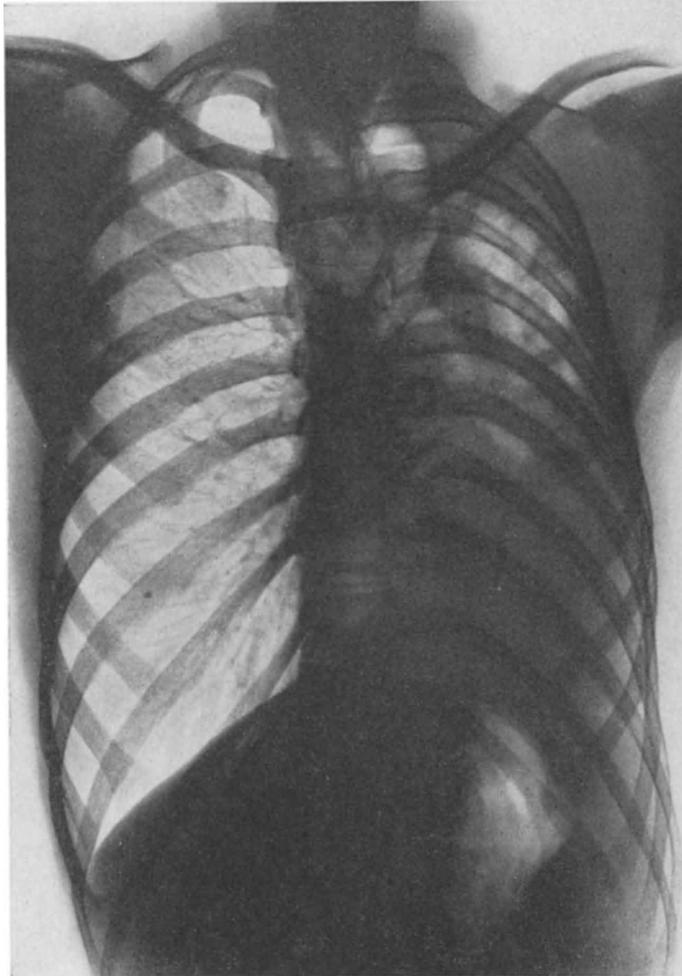


Abb. 95. Derselbe wie Abb. 94. Ausgedehnte Pleuraschwarte.

Über korrelationspathologische Beziehungen des Infantilismus zu Erkrankungen ist wenig bekannt. Feststehend scheint nur die früher erwähnte auffallend große und statistisch gesicherte Beziehung zur Erbataxie zu sein (LEERS und SCHOLZ vgl. S. 90). Unter 197 Schizophrenen und 151 Manisch-Depressiven beiderlei Geschlechts konnte HENCKEL und unter 100 schizophrenen Männern konnte PLATTNER keinen Fall von Infantilismus feststellen. KRETSCHMERS oben erwähnte Angabe der Beziehungen zwischen Infantilismus und Schizophrenie dürfte sich — auch nach seinen eigenen Schilderungen — nur auf „Partialinfantilismen“ beziehen, d. h. auf Befunde, die im Rahmen des Infantilismusbegriffs der Kritik nicht standhalten.

Von einer eingehenderen Besprechung des **Zwergwuchses**, den wir mit **BORCHARDT, JUL. BAUER, FALTA** u. a. vom **Infantilismus** abtrennen — wenn auch manche Übergangsformen vorkommen —, wird hier abgesehen. Dies ergibt sich schon daraus, daß die meisten Zwergwuchsformen endokriner Natur sind,

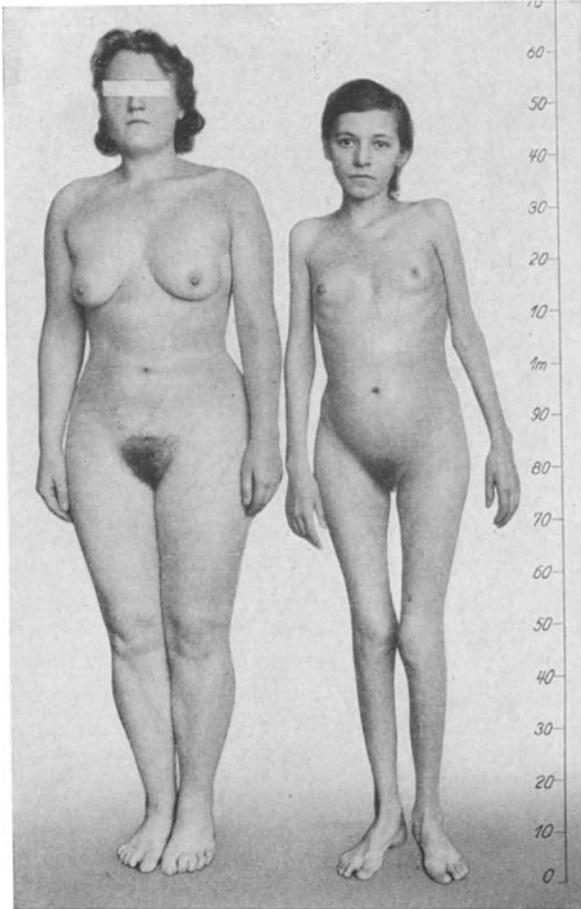


Abb. 96. Dystrophischer Infantilismus („Nanisme mitrale“) bei 18jähriger.

so der thyreogene¹, kretinische, thymogene und hypophysäre Zwergwuchs, welcher letzterer in manchen, besonders den erblichen Fällen von einer *Dystrophia adiposogenitalis* begleitet zu sein pflegt (z. B. die Beobachtungen **HANHARTS**). Ich verweise auf die eingehende Darstellung dieser Fragen durch **H. MARX** in Bd. VI/1 dieses Handbuches. Mit **MARX** ist festzustellen, daß es sich bei dem im Schrifttum sogenannten „**HANHARTS**chen Zwergwuchs“ um einen typischen hypophysären Zwergwuchs handelt, als welchen **HANHART** seine Fälle ursprünglich auch betrachtet hat. Jedenfalls ist die neuerdings von **V. VERSCHUER** vorgenommene Gegenüberstellung von „**HANHARTS**chem“ und „hypophysärem“ Zwergwuchs klinisch und pathophysiologisch nicht berechtigt. Man kann höchstens sagen, daß die von **HANHART** bearbeiteten hypophysären Zwerge eine gewisse erbbiologische Sonderstellung einnehmen. Die

Kombination von hypophysärem Zwergwuchs und *Dystrophia adiposogenitalis* ist nach unseren Kenntnissen von der Symptomatologie der Hypophyse keineswegs verwunderlich und auch früher schon wiederholt beschrieben und abgebildet (vgl. **I. BAUER** 1921, S. 251; **JORES**); der Hypogonitismus ist ein führendes Symptom des Syndroms, und auch *Adipositas* wird häufig gefunden (**I. BAUER, BERLINER, MARX** u. a.).

Auch der erbliche chondrodystrophische Zwergwuchs mit seiner charakteristischen Mikromelie — in rudimentärer Form als mikromeloider Habitus nicht ganz selten — braucht hier nur kurz erwähnt zu werden.

¹ Als Beispiel eines thyreogenen Kümmerwuchses sei auf die Abb. 11, S. 44 verwiesen. Wenn die Schilddrüsenmedikation unterblieben wäre, hätte sich ein kretinistischer Zwergwuchs entwickelt. Hätte die Behandlung früher eingesetzt, so wäre völlige Normalisierung zu erwarten gewesen.

Seit v. HANSEMANN spricht man schließlich noch von einem sog. primordialen Zwergwuchs. Es handelt sich um Menschen, die von Geburt an sehr klein sind und nur sehr gering wachsen. Im übrigen ist aber ihre Entwicklung, auch in endokriner, speziell sexueller und auch in psychischer Hinsicht normal, so daß sich die Betreffenden auch fortpflanzen können; über die Vererbung solcher Zwergwuchsformen berichtet v. VERSCHUER (1940). Als Beispiel eines derartigen erblichen Kleinwuchses bei normalen Blutdrüsenfunktionen diene folgende Beobachtung:

Anna R., 25 Jahre. Artistin. Entwicklung und Schulerfolge normal. Menarche 16jährig. Menstruation o. B. Nie ernstlich krank. Proportionierter Kleinwuchs. Sekundäre Geschlechtsmerkmale o. B. Etwas spärliche Pubes. Stimme kindlich, ähnlich der von hypophysären Zwergen. Hymen perforiert. Uterus auffallend gut entwickelt (Univ.-Frauenklinik der Charité). Keine Blutdrüsen-symptome. Vasoneurosezeichen. Skelet röntgenologisch o. B. Epiphysenlinien am Vorderarm geschlossen. Intern o. B. (einschließlich Thorax-Rö., Blutstatus, Senkung, Wa.R., Seditiment, Grundumsatz, Zuckerbelastung); neurologisch o. B. Intellektuell bei eingehender Prüfung Zeichen leichter Beschränktheit. Körpergröße 132,9, Gewicht 37,1, Brustumfang 68. Schuhgröße 31. Kopflänge 17,3, Kopfbreite 14,3. Höhe des oberen Brustbeinrandes 109,7, Symphysenhöhe 68,3. Längenbreitenindex des Kopfes 83,2 (kurzköpfig).

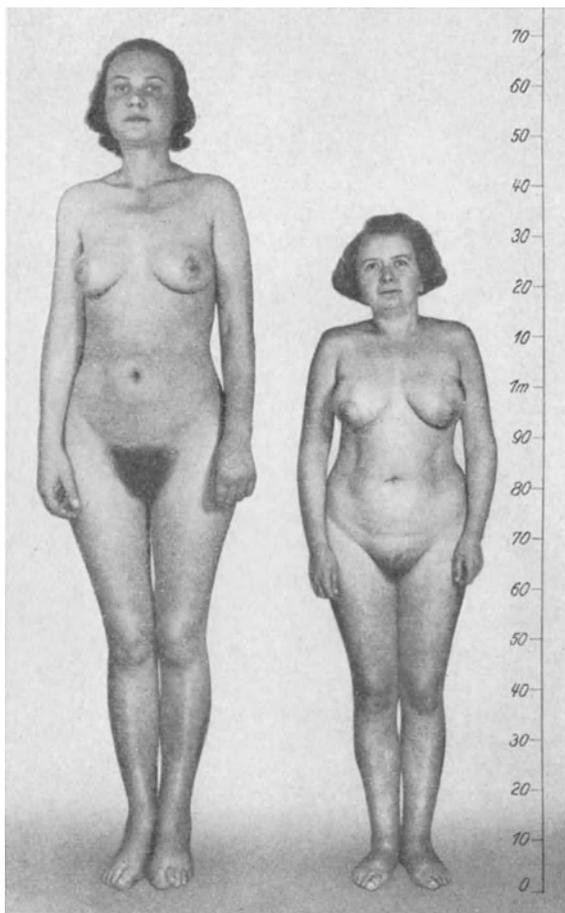


Abb. 97. Erblicher Kleinwuchs (132,9 cm) bei normalem endokrinen System.

Schulterbreiten-Brustumfangindex . . .	46,2	pyknisch-athletisch
Schulterbreiten-Rumpflängen-Index . . .	70,9	pyknisch-athletisch
Proportioneller Brustumfang	51,1	normalbrüstig
ROHRER-Index	1,61	pyknisch
BORNHARD-Index	+ 8,0	guter Ernährungszustand ¹ .

Ein 32jähriger Bruder (Kellner) ist ebenso klein wie Patientin, aber breiter, sonst ganz gesund. 3 weitere Brüder und 2 Schwestern, ebenso die Eltern sind von mittlerer Körpergröße. Eltern des Vaters waren Vetter und Base. Familie sonst unauffällig abgesehen von einer Base, die wegen Kindesmordes 5 Jahre Zuchthausstrafe verbüßt.

Manche Autoren, wie z. B. JUL. BAUER, nennen derartige Kleinwüchsige schon Zwerge, während andere diese Bezeichnung auf noch kleinere Individuen

¹ Vgl. v. ROHDEN: Methoden der konstitutionellen Körperbauforschung (ABDERHALDENS Handbuch, IX/3 S. 813/814).

beschränken: E. SCHWALBE setzt die Grenze mit 100, BOLLINGER mit 105, MARTIN mit 130 (♂) bzw. 121 cm (♀) an. Es handelt sich hier angesichts der fluktuierenden Variabilität der Körpergröße um konventionelle Abgrenzungen. Echte Primordialzwerge dürften zu den allergrößten Seltenheiten gehören. Bei genauerer Befunderhebung wird man nämlich meist feststellen, daß ein endokriner, meist hypophysärer Zwergwuchs vorliegt, ja es ist heute überhaupt zweifelhaft geworden, ob der Begriff des primordialen sowie auch derjenige des „infantilistischen“ Zwergwuchses noch aufrecht erhalten werden kann.¹

d) Pathologische Varianten umschriebener Art.

Bezüglich der Notwendigkeit, auch bei der konstitutionsbiologischen Analyse von Einzelmerkmalen niemals den Blick aufs Ganze aus den Augen lassen, sei auf die früheren Ausführungen verwiesen (S. 17f.).

Bei dem folgenden Überblick über die umschriebenen pathologischen Varianten wird der Stoff zweckmäßigerweise in drei Abschnitte geteilt, die sich auf Systemkrankheiten, Organdisposition und Entwicklungsstörungen beziehen.

Es kann sich naturgemäß, besonders bei der Erörterung der Systemkrankheiten, nur um Beispiele handeln, da eine erschöpfende Darstellung den gebotenen Rahmen sprengen müßte.

Konstitutionspathologisch bedeutungsvoll sind Systemkrankheiten dann, wenn sie die Gesamtverfassung maßgebend beeinflussen. Die bei vielen Skeletterkrankungen häufige Beeinträchtigung des Gesamtwachstums (vgl. S. 119), die Knochenbrüchigkeit der Osteopsathyrotiker, die „allgemeine Konstitutionschwäche“ bei Albinismus, die mangelhafte Infektionsresistenz bei Lymphatikern, die vielseitige Unterwertigkeit der sog. „Bindegewebsschwächlinge“, die erhöhte Thrombosebereitschaft Variköser sind einige Beispiele dieser Art. Andere Systemkrankheiten oder Systemanomalien, wie die PELGERSche Kernform der Neutrophilen oder die Osteopoikilie — sie macht, wie mir auch eigene Beobachtungen zeigten, „rein klinisch meist überhaupt keine Erscheinungen und wird fast stets nur als Nebenfund bei Röntgenaufnahmen aus anderen Anlässen zufällig entdeckt“ (BAUER und BODE) — stellen dagegen belanglose Varianten dar, die uns vom konstitutionspathologischen Standpunkte aus gar nicht „interessieren“.

Die gleiche Relativität der konstitutionsbiologischen Bewertung läßt sich auch im Gebiet der Organdisposition und der Entwicklungsstörungen nachweisen. Dabei muß wiederholt auf die fließenden, von konventionellen Gesichtspunkten abhängigen Grenzen dieser drei Erscheinungsgebiete hingewiesen werden.

α) Systemkrankheiten.

„Der Gedanke, die Besonderheit der individuellen Konstitution sei begründet in einer meist im Organismus verbreiteten, ja geradezu allgemeinen Eigenart eines bestimmten Gewebes, besitzt zähe Lebensfähigkeit“, wie C. HART 1923 treffend bemerkt hat. R. H. LOTZE (1848) sah das Wesen der Konstitution geradezu in der morphologischen und funktionellen Beschaffenheit „jener Gewebssysteme, die den Körper überall durchsetzen und die Schauplätze der bedeutendsten lebendigen Gegenwirkungen sind, des Blutgefäßsystems, der Nerven- und der lymphatischen Systeme“.

Die Kenntnis derartiger individueller System-, Gewebe- bzw. Organbeschaffenheiten stellt deshalb ein wichtiges Kapitel der speziellen Konstitutionslehre dar. Es handelt sich hier um die Frage nach der *Organisation*, worunter wir mit

¹ Vgl. MARX, dieses Handbuch VI/1, S. 337.

J. BAUER die „individuellen Verschiedenheiten der morphologischen und funktionellen Beschaffenheit der einzelnen Organe und Organsysteme“ verstehen.

Als System können wir die „Zusammenfügung gleichwertiger oder sich ergänzender, oft in der Kontinuität getrennter Gewebsformationen zu einer funktionellen Einheit“ bezeichnen (ASCHOFF). Auch für BENNINGHOFF sind physiologische Gesichtspunkte von maßgebender Bedeutung: „Funktionelle Systeme“ sind „Wirkungsgefüge im Organismus“. Hierher gehören z. B. Gefäß-, Nerven- und Genitalsystem usw.

Die funktionelle, morphologische und entwicklungsgeschichtliche Einheitlichkeit ist besonders stark ausgeprägt beim *Gefäßsystem*, das demzufolge auch vielseitige konstitutions- und erbbiologische Bearbeitung gefunden hat.

In der Beurteilung des arteriellen Systems zeigt sich recht deutlich die Überlegenheit der neueren, erbbiologischen Methoden über die vorwiegend phänotypologisch, kasuistisch und hypothetisch begründete ältere Konstitutionsforschung, die hauptsächlich zwei Symptomenkomplexe herausstellte: die angeborene Hypoplasie des arteriellen Systems, insbesondere die sog. Aorta angusta und — damit eng zusammenhängend — die angeborene Hypoplasie des Herzens. Diese Fragen sind auf Grund großer eigener Erfahrungen und umfangreichen Schrifttums von C. HART eingehend behandelt worden (1923). Daß eine regelwidrige Enge der Aorta vorkommt, ist nach HART nicht zu bezweifeln; der Zustand sei jedoch wesentlich seltener als früher, z. B. von NEUSSER angenommen wurde. Bei dem letztgenannten Autor finden sich zahlreiche einschlägige Krankengeschichten und Sektionsprotokolle, die zumindest in historischer Beziehung von Interesse sind. Viele älteren Befunde ruhen auf Mängeln der Methodik (HART, L. KAUFMANN), da die richtige Beurteilung des Zustandsbildes mit großen Schwierigkeiten verbunden ist (MARCHAND, SUTER, SCHEEL). Auch BARTEL gibt an, daß er bei seinen planmäßigen konstitutionspathologischen Untersuchungen an der Leiche wegen des „sehr stark subjektiven Charakters der Beurteilung“ „kein einheitliches Bild gewinnen“ konnte. Kritische Sektionsuntersuchungen LUISE KAUFMANNs an verstorbenen Soldaten des Weltkrieges sind „geeignet, der Aorta angusta als Krankheitsbegriff, als Konstitutionsanomalie, eng geknüpft an einen Habitus degenerativus oder an einen Status thymico-lymphaticus, den Boden zu entziehen“ (nach HART). Auch HART selbst kommt zum Ergebnis, daß „der VIRCHOWschen Lehre von der konstitutionellen Enge des Gefäßsystems wesentlich engere Schranken zu setzen“ seien und zwar deshalb, weil keine regelmäßigen Beziehungen zwischen Aortenweite und Leistungsfähigkeit des Kreislaufes und auch keine sicheren Beziehungen zwischen Aortenenge und sonstigen konstitutionellen Abwegigkeiten nachweisbar seien. In gleichem Sinne haben sich JAFFÉ und STERNBERG, SUTER, SCHEEL, STRASBURGER u. a. geäußert. Auch die behaupteten Beziehungen zwischen Aortenenge einerseits und Chlorose („chlorotische Konstitution“ R. VIRCHOWs), perniziöser Anämie (BARTEL und STOERCK), erhöhter Typhusmortalität (BENEKE) andererseits lassen sich nach HART nicht aufrechterhalten.

Über das „*hypoplastische Herz*“ (ältere Befunde bei J. BAUER 1921, S. 319) ist noch wenig Sicheres bekannt. Es soll öfters mit der, wie wir sahen, recht problematischen Enge des Arteriensystems verbunden sein. Andererseits deckt es sich teilweise mit dem sog. Tropfenherzen (F. KRAUS) bzw. dem Cor pendulum der Astheniker, was ja nach der allgemeinen Regel einer Abhängigkeit von Herz und allgemeinem Körperbau (DIETLEN) verständlich ist. „WENCKEBACH erkennt das hypoplastische Tropfenherz überhaupt nicht an. Jedenfalls sind die klinischen Schwierigkeiten der Unterscheidung zwischen hypoplastischen und normal großen Tropfenherzen so groß, daß eine völlige Aufklärung der Beziehungen zwischen

Herz- und Gefäßhypoplasie einerseits, typischen Konstitutionsanomalien andererseits der Zukunft vorbehalten bleiben muß“ (BOBCHARDT 1930). Auch bezüglich der sog. „konstitutionellen Herzschwäche“, die von manchen Autoren mit den vorgenannten angeborenen Hypoplasien in Zusammenhang gebracht wird, sind die Akten noch längst nicht geschlossen. Wie WEITZ ausführt, handelt es sich um eine rein symptomatische Bezeichnung ätiologisch verschiedenartiger Zustände, für die unter anderem Asthenie, vegetative und psychisch-nervöse Labilität, innersekretorische Störungen verantwortlich zu machen sind. Die älteren Anschauungen über konstitutionelle Herzschwäche (MARTIUS, v. SCHRÖTTER) finden sich bei JUL. BAUER (1921, S. 347, vgl. auch HART 1923, S. 41), sowie J. BAUER 1930, wo besonders von der konstitutionellen Minderwertigkeit des sog. Sportherzens die Rede ist. Eindrucksvolle Fälle von „konstitutioneller Schwäche des kardio-vasculären Systems im Kindesalter“ hat L. DOXIADES mitgeteilt (1929).

In der folgenden Beobachtung ist die Vermutung einer *erblichen Labilität der Kreislaufregulation* berechtigt.

Vater, Gutsbesitzer. 47jährig † 4 Tage nach Avertinnarkose wegen unkomplizierter Pyelotomie der rechten Niere bei Nephrolithiasis. Wegen „Herzleidens“ nicht zum Militär eingezogen. Stets schwächlich und wenig leistungsfähig. Vermied alle Anstrengungen wie Jagd und Sport. Starkes Caput quadratum. Strabismus. Hypospadie. 6 Lendenwirbel. Mäßige Untergewichtigkeit. RR 165/120. Kreislauf sonst — abgesehen von „etwas labilem Herz“ — o. B. Auch sonst intern o. B. Sektion: Etwas kleines Herz. Ausgesprochene Fettinfiltration von Leber und Niere (Narkosefolgen?). Sonst kein verwertbarer krankhafter Befund.

Der Fall ist eingehend geschildert von RUGE, Zbl. Chir. 1932, S. 2334. Dasselbst wird die Frage des Avertintodes — der auf etwa 250000 Avertinnarkosen nur 7mal beobachtet wurde — eingehend erörtert.

Mutter mittelgroß, robust, nie ernstlich krank.

Tochter, 18jährig. Stets sehr zart gewesen. Wegen chronischer Tonsillitis Tonsillektomie. Öfters, besonders bei leichten Infekten, „schlapp gemacht“. Sonst keine besonderen Klagen. Menarche 14jährig. Zunächst monatelang Amenorrhöe, Menses jetzt regelmäßig, oft mit starken Beschwerden. 163 cm groß, 49,5 kg, Brustumfang 71,5 cm. Proportioneller Brustumfang 43,9 (engbrüstig). PIGNET-Index 38 („schlechte Konstitution“). Leptosomer Habitus. Sehr fettarm. Leichte diffuse Struma. Keine Thyreotoxikose. Starke Genua valga, keine Rachitiszeichen. Intern, einschließlich Thorax-Röntgendurchleuchtung und Blutstatus o. B.

Beurteilung: zarte, labile Leptosome.

Sohn, 17jähriger Schüler. Vor kurzem Tonsillektomie wegen chronischer Tonsillitis. Vor einigen Monaten beim Erntedienst sehr starkes Herzklopfen, auch bei Treppensteigen. Seitdem dauernd Herzbeschwerden. In den letzten Jahren stark gewachsen, dabei mehrere Kilogramm abgenommen. 175 cm groß, 55,2 kg. Brustumfang 81. Proportioneller Brustumfang 40,5 (engbrüstig). PIGNET-Index 39 („schlechte Konstitution“). Leptosom. Mäßiger Ernährungszustand. Nach 5 Min. Stehen Bläwerden. Mäßige Tachykardie (90), nach 1/2 Stunde Liegen 60. Ausgesprochene respiratorische Arythmie (Abb. 98). Pat. Reflexe ++. Capillaren: nur geringe körnige bzw. gar keine Strömung sichtbar. Alle Capillaren spastisch. Sonst intern, auch röntgenologisch (Thorax) und Elektrokardiogramm o. B.

Beurteilung: zarter Leptosomer. Vegetativ labil. Cor juvenile.

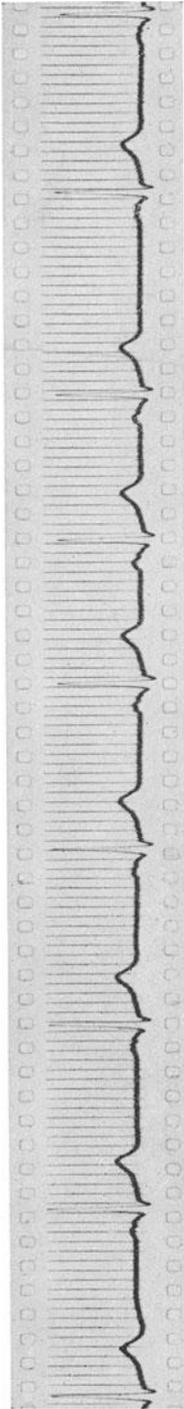


Abb. 98. Respiratorische Arythmie bei familiärer Kreislaufabläßigkeit.

Sichereren Boden betreten wir bei der patho-morphologisch greifbaren **Arteriosklerose**. „Die Arterien bilden gewissermaßen ein über den ganzen Körper verteiltes Organ, dem nicht nur einheitlicher geweblicher Aufbau eigentümlich ist, sondern der auch durch besondere Regulationsmechanismen zu einer einheitlichen Funktionsleistung verbunden ist“ (R. SIEBECK 1935). Dieser entwicklungs-geschichtlichen, morphologischen und funktionellen Einheitlichkeit entspricht auch eine solche in der Reaktion auf endogene wie exogene krankmachende Schäden. Alle Autoren sind sich heute darüber einig, daß eine Vielzahl derselben für die Ätiologie der Arterio- und Arteriolosklerose verantwortlich zu machen ist und, daß unter ihnen der erblichen Veranlagung eine wesentliche Rolle zufällt. Entsprechend den vorstehenden Feststellungen ist die Arteriosklerose eine ausgesprochene Systemkrankheit, die zwar wie auch andere sichere und typische Systemkrankheiten — z. B. isoliertes Befallen-sein der Rückenmarksvorderhornzellen von dem meist generalisierten Prozeß der juvenilen amaurotischen Idiotie — gelegentlich nur einzelne Organe, in der Mehrzahl der Fälle aber die verschiedensten Gefäßgebiete betrifft. Es ist nun von großem Interesse, daß sich verschiedentlich eine spezifische Erbveranlagung zur vorwiegenden Erkrankung bestimmter Gefäßgebiete nachweisen ließ: wir kennen Familien mit besonderer Neigung zur Coronarsklerose. Einen bemerkenswerten Autopsiebefund hat G. B. GRUBER mitgeteilt (Vater und 3 Kinder befallen). An relativ großem Material findet auch R. ROESSLE „Zahlen, welche ohne weiteres auch für eine erbliche Lokaldisposition dieses Schlagadergebietes sprechen“, ferner beschreibt er unter anderem Pulmonalsklerose bei Mutter und 47jähriger Tochter. Weiter kennen wir Familien mit peripherer Arteriosklerose, mit Gehirnarteriosklerose usw. Ein einschlägiges Beispiel eigener Beobachtung zeigt folgende Stammtafel:

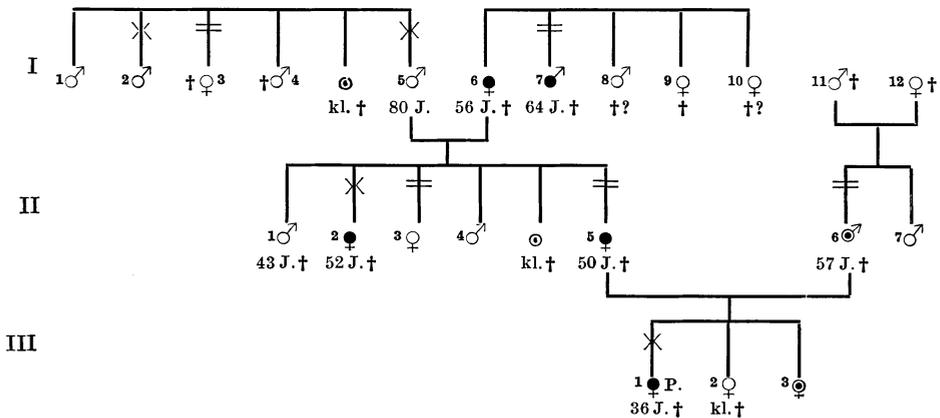


Abb. 99. Stammtafel 7: Familiäre Hirnarteriosklerose.

● = schwere frühzeitige Arterio- und Arteriolosklerose, speziell des Gehirns (und Rückenmarks).

Generation I. 1. 72jähriger Altersrentner. Gesund. — 2. 68jähriger Altersrentner. Mäßige Arteriosklerose, s. u.¹ — 3. † 59jährig an „dekompensierter Mitralinsuffizienz. Herzschwäche“ (Standesamt). — 4. Maurer. † 60jährig. Sturz von Bau. — 5. 80jähriger Altersrentner. Stärkere Arteriosklerose. Relativ rüstig, s. u. — 6. † 56jährig 24 Stunden nach Schlaganfall mit Halbseitenlähmung und Aphasie. Sehr dick. Viel Atemnot. Starke Kopfschmerzen. Vor dem Schlaganfall nie ähnliche Insulte. — 7. Zimmermann. † 64jährig an Schlaganfall (Krankenblatt). — 8. †. Näheres? — 9. 65jährig † Nierenleiden? Sehr dick. — 10. †. Näheres? — 11. Eisenbahner. † 75jährig an Altersschwäche. — 12. † 65jährig an Magenkrebs.

¹ s. u. = selbst untersucht.

Generation II. 1. † 43jährig an „Herzleiden“. (Leberkrebs?)

2. † 52jährig. In der Schule schwer gelernt, 2mal sitzen geblieben. Vor der Ehe ein uneheliches Kind. Seit etwa 10 Jahren viel Kopfschmerzen. 50jährig erster Schlaganfall. Nach Verwandtenangaben und eigenem Befund schwer besinnlich, stark verlangsamt, von sehr schlechtem Gedächtnis. Im Haushalt nur noch gering arbeitsfähig. Sehr viel müde, könnte dauernd schlafen. Mittelgroß, Pyknika, starke Fettsucht. Gesicht starr, gerötet, kaum Mimik. Sprache leicht dysarthrisch, monoton, leise. Triceps R links > rechts Wartenberg links +. Linker Arm leicht spastisch. Links Adiadochokinese. Beinreflexe o. B. Gordon links (+), keine sonstigen pathologischen Reflexe. RR 270/150 mm Hg. Herz nach links und rechts verbreitert. Alb. Spur +. Seroreaktionen (Blut) ∅. Kann ihren Namen schlecht, die Adresse gar nicht schreiben. Rechnen sehr schlecht. Auch übrige Intelligenzprüfungen sehr schlecht. Starke Merkfähigkeits- und Gedächtnisstörung. Völliger Mangel an Spontaneität. Sitzt stumpf da. Affektinkontinenz: weint bei harmlosen Themen. Erhebliche Demenz. † nach erneutem apoplektischem Insult. Sektion: ausgedehnte frische Blutung im Kerngebiet der linken Hemisphäre mit Einbruch in das linke Vorderhorn. Ältere vernarbende Blutung im rechten Putamen. Schwerste Arteriosklerose der basalen Hirngefäße. Starke Sklerose der Aorta und Coronargefäße. Linksseitige Herzhypertrophie. Mikroskopisch hyaline Sklerose der kleinen Nierenarterien.

Diagnose: schwere Arterio- und Arteriolosklerose, speziell des Gehirns, ferner der Aorta, der Coronararterien und Nieren, starke Hypertension.

3. 46jährig Bronchiektasien. Blutdruck 125/80 mm Hg. Sonst intern und neurologisch o. B. (Eingehender Arztbericht.)

4. 45jähriger Reisender. Sehr dick. Wiegt 2 Zentner. Sehr rührsam, weint leicht.

5. † 50jährig. Nach Klinik- und Heilanstaltskrankenblättern: Seit dem 40. Lebensjahre starke Hinterkopfschmerzen. Deshalb sehr viel Medikamente. Seit dem 48. Lebensjahre Unsicherheit der Hände, Abnahme der Sehkraft, Vergeßlichkeit und Weinerlichkeit. Zwangswenigen (auch bei freudigen Gelegenheiten). — Dick, Gesicht blaß, Herz nach links verbreitert. Blutdruckmessung nicht vermerkt. Rechts glaukomatöse Sehnervenexkavation mit beginnender Opticusatrophie. Starre Mimik. Dysarthrie, gelegentlich Silbenstolpern. Leichte Merkschwäche, Affektinkontinenz. Denkverlangsamung. Linker Arm spastisch. Ataktisch-apraktische Störungen im linken Arm und Bein. Aufrichten aus Rückenlage, Stehen, Gehen kaum möglich; erst nach längeren Versuchen einige trippelnde Schritte. PSR links > rechts +. Babinski +. Mendel, Rossolimo links +; Oppenheim beiderseits +.

Ein Jahr später Heilanstaltaufnahme wegen starker Verschlechterung: spricht nicht mehr, sinnt „schweremütig vor sich hin“. Zeitlich und örtlich desorientiert. Gibt auf Fragen nur sehr schwer spärliche Auskunft. Neue Befunde: spastisches Nachziehen der Beine. Parese rechter Arm. Armreflexe rechts > links +. Starke Gedächtnis- und Merkfähigkeitsstörung. Perseverieren. Apathie. Euphorisch-kritiklos. † an Bronchopneumonie. Sektion: Im Gehirn keine apoplektischen Herde. Mikroskopisch ausgesprochene Hirnarteriosklerose und Nierenarteriosklerose sowie Arteriolosklerose. „Lumina der Endäste zum Teil vollkommen versperrt.“

Diagnose: Schwere Arterio- und Arteriolosklerose des Gehirns und der Nieren. Angesichts des klinischen Befundes und des Befundes von III/1 besteht der Verdacht, daß auch im vorliegenden Falle eine Arteriosklerose der Rückenmarksgefäße bestanden hat.

6. Dreher. † 57jährig an Herzschlag. Von klein an gestottert, besonders stark bei Erregung. Brachte dann kein Wort heraus. Von Jugend an Wahnvorstellungen. Nachts oft aufgestanden. Meinte es kämen Einbrecher. Einmal deshalb die Wanduhr abgehängt, meinte, es käme jemand durch die Wand. Ein anderes Mal auf dem Balkon die Wand aufgekratzt, glaubte Gold blinken zu sehen (vom Arzt bestätigt). Mit den Jahren wurden diese Zustände seltener. Sehr stilles, in sich gekehrtes Wesen. Besuchte nie die Wirtshaus. Zweimal geschieden wegen unleidlichen Charakters. — Seit dem 56. Lebensjahre schwere Anfälle von Herzbeklemmung und Atemnot. Öfters Blutwallerungen und Schwindel. Seit Jahren hoher Blutdruck. — Befund: Kräftiger Körperbau. Rechts Opticus-Neuritis, links (arteriosklerotische) Opticusatrophie. Pupillen o. B. Wa.R. (Blut) ∅. Lues negiert. Neurologisch o. B. RR 230/120. Puls 110. Herz nach links erweitert (Rö.).

Diagnose: Arteriosklerose, besonders der Coronargefäße. Hypertension. Paranoide Persönlichkeit.

7. 62jähriger Lokomotivführer a. D. Außer Unfallfolgen gesund.

Generation III. 1. Martha S. † 36jährig. *Probandin.* Nach den Krankengeschichten verschiedener Universitätskliniken und eigenem Befund: Entwicklung normal. 9jährig Scharlach. Anschließend Nierenleiden, das später immer wiederkehrte. Gelegentlich Blut im Urin. Später auch schwere chronisch rezidivierende Nierenbeckenentzündung. Mußte deshalb häufig einige Wochen zu Bett liegen. Vom 11. Jahr ab schlecht gesehen. Seit dem 17. Lebensjahre

hoher Blutdruck bis zu 270 mm Hg. 24jährig Pleuraempyem. Punktion. Anschließend wieder Nierenentzündung. Damals viel Eiweiß und Zylinder, Sehverschlechterung. Aderlässe. Klagte Blutandrang zum Kopf, Ohnmachtsanfälle von einigen Minuten Dauer, Herzklopfen, Angstgefühl, Erbrechen. 29jährig Venenentzündung linkes Bein. Vom 30. bis 34. Lebensjahr wiederholte monatelange Behandlungen in medizinischer Univ.-Klinik. 31jährig Doppelsehen, starke Schlaflosigkeit, Zittern der Beine. 32jährig Schwäche im rechten Bein, später in beiden Beinen, kann kaum mehr gehen, Harn- und Stuhlinkontinenz; damals wird von der Augenklinik eine doppelseitige alte Neuritis optica festgestellt. Etwa vom 34. Lebensjahr an Decubitus. Zunehmende Spastizität und Hyperreflexie der Beine.

Wesentlichstes aus dem Befund: Mittelgroß. Beide Tonsillen zerklüftet und narbig, eitriges Sekret (HNO-Klinik). Fettsucht. Herz nach links stark verbreitert. Systolisches Geräusch über dem ganzen Herzen. $A_2 > P_2$. Blutdruck bis zu 270/160 mm Hg. Tachykardie, gelegentlich Extrasystolie. Keine deutlichen Stauungszeichen. Zeitweise mäßige Albuminurie neben dem Befund einer chronischen Cystopyelitis (auch cystoskopisch). Rest-N stets normal. Blut Wa.R. usw. \emptyset . Trink- und Konzentrationsversuch o. B. Nystagmus horizontalis. Pupillen o. B. Postneuritische Sehnervenatrophie beiderseits (Augenklinik). Sprache zeitweise etwas skandierend. PSR und ASR ++ links = rechts. Starker erschöpflicher Fußklonus beiderseits. Sämtliche Pyramidenzeichen an den Beinen +. Spasmen beider Beine. Spitzfußstellung beider Füße. BD Refl. inkonstant und schwach, Kraft der Arme o. B., der Beine stark herabgesetzt. Stehen unmöglich. FNV o. B. Von beiden Knien abwärts Gefühl „anders, dumpf, leblos“; daselbst Parästhesien. Mäßige Schwellenlabilität und Störung des Zahlenerkennens auf beiden Fußrücken. — Liquorbefund o. B. Anfangsdruck 320. Stimmung seit Jahren stark wechselnd. In den letzten Jahren neben mäßiger zunehmender Demenz (Kritiklosigkeit, Egozentrität, Affektinkontinenz usw.) Entwicklung ausgesprochen paranoider Erscheinungen: glaubte, die Krankenschwestern wollten sie sexuell mißbrauchen, es handele sich um verkleidete Männer. Mußte deshalb aus einem Altersheim in psychiatrische Klinik und dann in Heilanstalt verlegt werden. Dasselbst 36jährig an Colisepsis †.

Sektionsbericht: ascendierende Colicystitis, Cystopyelitis. Außerdem mikroskopisch ausgesprochene Arteriosklerose der Nieren. Im rechten Nierenbecken riesiger Ausgußstein, „dessen Ausläufer weit zwischen die Spitzen der MALPIGHISCHEN Pyramiden hinaufreichen.“ Rechts hydronephrotische Schrumpfung. Allgemeine Herzhypertrophie. Stauungsorgane. Die in der Deutschen Forschungsanstalt für Psychiatrie (Prof. SPIELMEYER) durchgeführte histopathologische Untersuchung des Zentralnervensystems ergab im wesentlichen: Arterio- und Arteriolsklerose in Form der Hyalinisierung und Lipoidsklerose, besonders ausgesprochen in Putamen, Pallidum, Molekularschicht der Sehrinde und Rückenmark. Erweichungen mit Markscheidenausfall sowie Körnchenzellen und Hämosiderinspeicherung. Größerer Erweichungsherd in der Oblongata zwischen Hinter- und Seitenstrangkern. „Eigentümliche Gefäßveränderung in einem R.M.-Querschnitt“ (wahrscheinlich in Organisation begriffene Thrombose). Im Fettbild der Stammkerne hochgradige Lipoidspeicherung in Gefäßwandzellen infolge der benachbarten Erweichungen (Fetttransport).

3. 30jährige Ehefrau. Leidet an fast dauernden *heftigen Kopfschmerzen*. Sonst nie ernstlich krank. Schwieriger Charakter, leicht erregt, rechthaberisch. Schimpft sehr leicht.

Das Wesentliche dieser Beobachtung liegt darin, daß durch 3 Generationen eine elektive, besonders frühzeitig und schwer auftretende Arterio- und Arteriolsklerose der Hirn- (und Rückenmarks)-Gefäße verfolgbar ist. In allen 3 seziierten Fällen waren auch die Nierengefäße, bei II/2 auch sonstige Gefäßgebiete beteiligt. Die 3 genannten Kranken zeigen große symptomatologische Ähnlichkeiten, am stärksten ausgeprägt zwischen Mutter (II/5) und Tochter (III/1). Angesichts des Fehlens von Hirnblutungen oder größeren Erweichungen bei II/5, der besonders starken klinischen Übereinstimmung zwischen den beiden letztgenannten Kranken (Geh- und Sehstörungen, Opticusatrophie, Py-Zeichen — bei II/5 ohne größere Hirnherde —) und der spinalen Arteriosklerose von III/1 liegt es sehr nahe anzunehmen, daß auch bei II/5 neben der Hirn- eine Rückenmarksarteriosklerose bestand. Bei III/1 standen die spinalen Erscheinungen derartig im Vordergrund, daß bis zum Tode von Internisten und hervorragenden Neurologen der Verdacht auf eine multiple Sklerose geäußert wurde. Diese elektive, offenbar erbliche Erkrankung der Spinalgefäße ist besonders bemerkenswert, denn bekanntlich ist „im Rückenmark die Atherosklerose nach SPIELMEYER eine Rarität“ (nach HILLER). KESCHNER und DAVISON fanden unter 200 Fällen von Hirnarteriosklerose nur zweimal eine solche der Rückenmarksgefäße.

Ergänzend sei noch bemerkt, daß die besondere Frühzeitigkeit und Schwere der Erkrankung von III/1 nicht etwa auf das Wirken einer unwahrscheinlichen Anteposition und Potenzierung zurückzuführen ist, sondern darauf, daß die Kranke nicht nur von Mütterseits sondern auch von Vaterseite mit schwerer Arteriosklerose belastet, ferner, daß sie dauernden

infektiösen Schäden (Nierenbecken, Tonsillen) ausgesetzt war und eine langjährige Nierenanamnese hatte (Scharlachnephritis, Stauungshydronephrose, Steinnieren). Die stark paranoide Färbung ihrer Demenz ist offensichtlich auf die entsprechende väterliche Erbveranlagung zurückzuführen. Dieser Fall zeigt recht anschaulich die Notwendigkeit einer individual-pathologisch-strukturanalytischen neben der typologisch-systematisierenden Krankenbeurteilung (vgl. dazu S. 8).



Abb. 100 a.



Abb. 100 b.

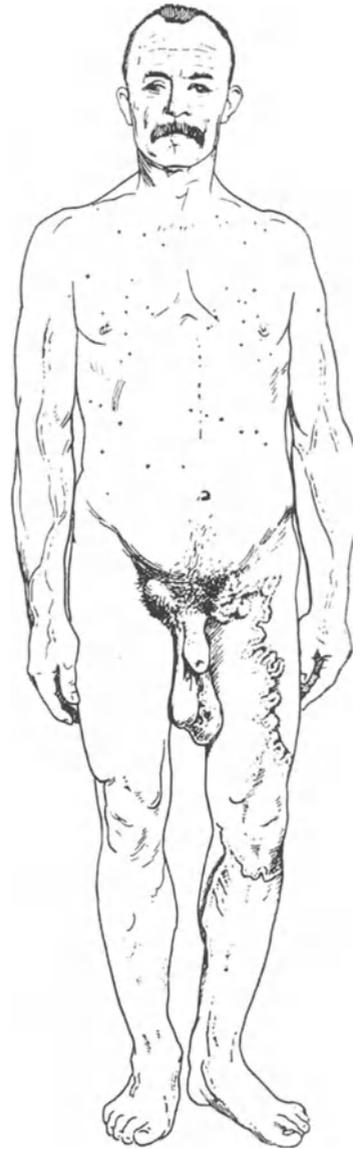


Abb. 101.

Abb. 100 a und b. Emil K. Varicen linker Oberarm und linke Brust. Naevus vasculosus rechte Brust. Beinvaricen.

Abb. 101. Jakob H. Multiple senile Angiome des Stammes (allein auf dem Rücken 72 derselben). Umschriebene Varicosis linker Oberschenkel und linke Leistenbeuge. Varikozele links. Scrotalvaricen. Rechts Leistenbruch. Sehr weite Armvenen.

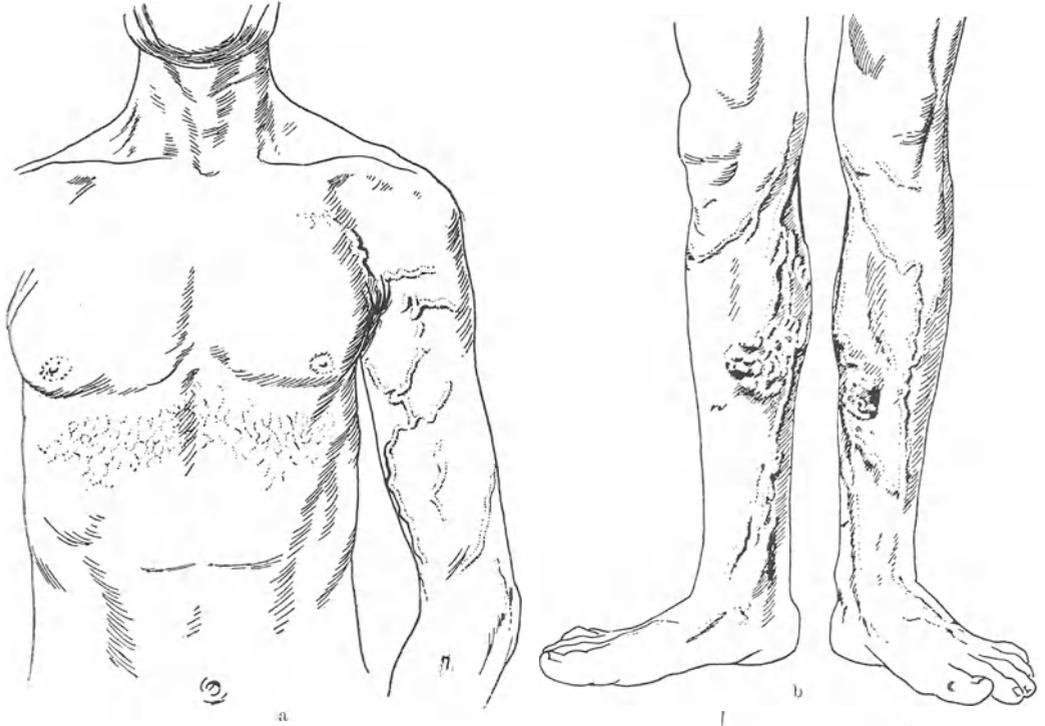


Abb. 102 a und b. Heinr. Gr. Varicen linker Oberarm. Naevus vasculosus rechte Brust. Rippenkranz-Phlebektasien. Unterschenkelvaricen, SenkfüÙe.

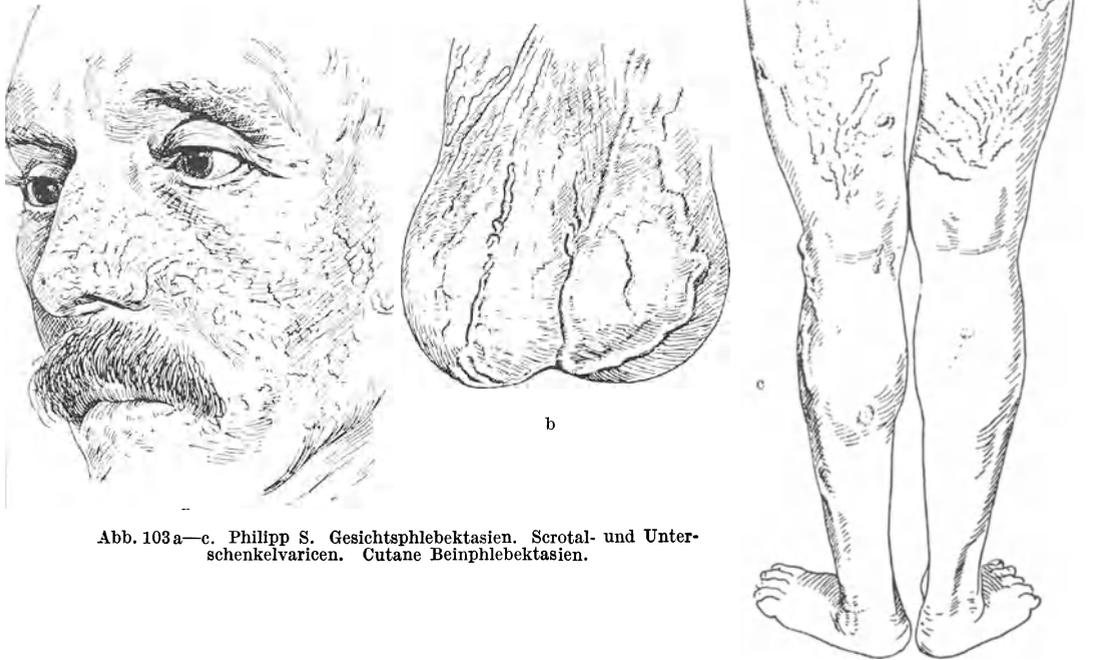


Abb. 103 a—c. Philipp S. Gesichtsplhebektasien. Scrotal- und Unterschenkelvaricen. Cutane Beinphlebektasien.

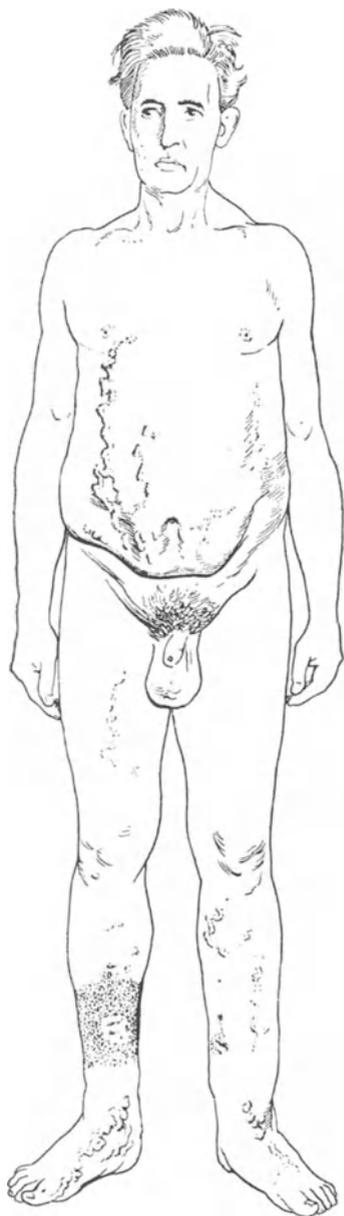


Abb. 104. Hugo M. Unterschenkel- und Bauchwandvaricen, chronisches Ulcus cruris, rezidivierende Thrombophlebitis, chronisches Ödem des linken (und rechten) Unterschenkels. Hängebauch, Plattfuß. Starke gleichsinnige Familienbelastung.



Abb. 105 a.



Abb. 105 d.



Abb. 105 b.

Abb. 105 a—d. Adolf Schl. Phlebektasien des Gesichts, des Gaumens und des Rippenbogens („Rippenkranz“). Varicen des Penis. Angiom des rechten vorderen Gaumenbogens.

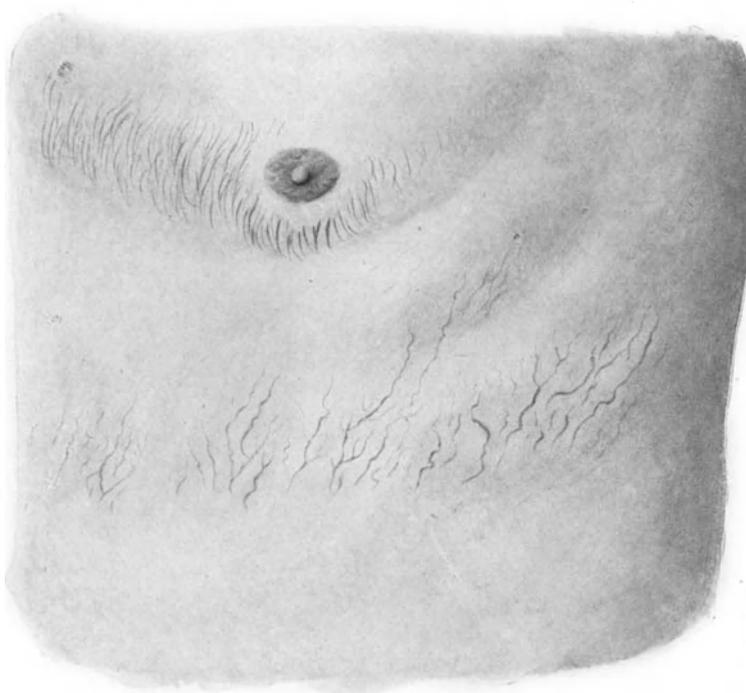
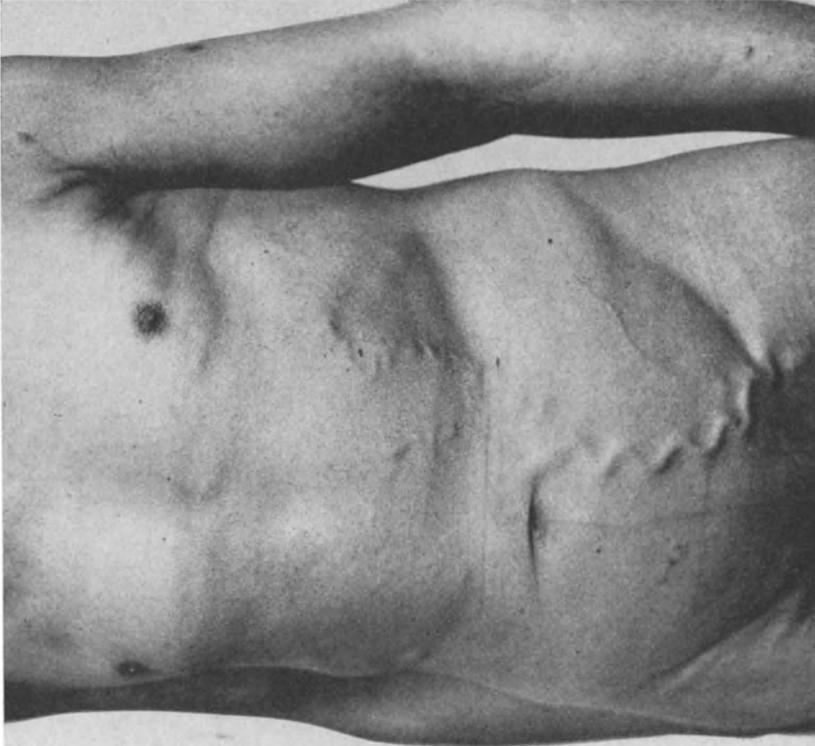


Abb. 105 c.



a
Abb. 106 a und b. Karl M. Bauchwandvaricen (keine Stauung); Beinvaricen, starker Plattfuß. b

Die 1928 von mir unter dem Namen **Status varicosus** beschriebene **Systemanomalie der Venen** soll schließlich noch etwas eingehender besprochen werden, weil sie mit Hilfe verschiedenartigster Methoden erforscht und fest begründet



Abb. 107 a.

Abb. 107a—c. Rosa R. „Essentielle Teleangiektasien“¹ der Unterschenkel, Naevus vasculosus des Gesäßes, Hämorrhoiden.

ist. Eine aus verschiedenen Einzelsymptomen zusammengesetzte erbliche Systemerkrankung kann erst dann als gesichert gelten, wenn folgende Punkte

¹ Bei den „essentiellen Teleangiektasien“ handelt es sich um gewöhnliche, besonders feine Phlebektasien (vgl. CURTIUS u. PASS 1935, S. 191). Denselben liegt „nichts anderes zugrunde, als eine latente Disposition der venösen Gefäße im allgemeinen zur Ektasie“ (MIESCHER: Ref. bei CURTIUS u. PASS).

Die Cutis marmorata des einen Gesäßbildes, die auf dem anderen fehlt, erklärt sich dadurch, daß die Aufnahmen an verschiedenen Tagen bei verschiedener Temperatur gemacht wurden (Abb. 107 b und c).

genau untersucht sind: klinische und anatomische Beschaffenheit der Merkmale, Häufigkeit in der Durchschnittsbevölkerung, Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, Umweltfaktoren, Vorhandensein oder Fehlen einer Korrelation der Einzelmerkmale, Erbgang. All dies ist beim Status varicosus geschehen in einem Ausmaß, wie bei keiner anderen entsprechenden Systemkrankheit.



Abb. 107 b.

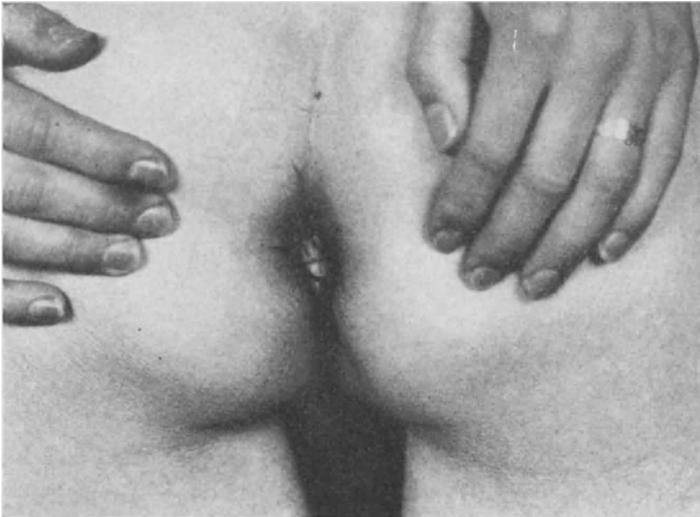


Abb. 107 c.

Während noch bis vor kurzem die Venenerweiterungen als lokale, mechanisch entstandene Erkrankung aufgefaßt wurden, zeigte es sich, daß sie tatsächlich einer über weite Gebiete des Venensystems verbreiteten allgemeinen Erweiterungstendenz ihre Entstehung verdanken. Dies ergab sich zunächst aus der



Abb. 108 a und b. Infrarotaufnahmen von Beinen mit cutanen Phlebektasien („Besenreiser“). Man erkennt deutlich, daß sich letztere in der Tiefe in größeren Venenstämmen vereinigen. (Nach F. JAEGER.)



Abb. 109 a und b. Varicen aufgenommen mit Agfa-Isopan-Platte (a) und Agfa-Infrarot-Platte (b). (Nach F. JAEGER.)

Unhaltbarkeit aller mechanischen Vorstellungen über die Varicengenese (MAGNUS), ferner insbesondere daraus, daß sich bei einer Einzelperson die Phlebektasien meist an mehreren Körperstellen finden in einer, rein zufälliges Zusammentreffen übersteigenden Häufigkeit (Status varicosus). Beispiele derartiger bei einer Person vorhandenen Kombinationen von Phlebektasien geben die Abb. 100—107 u. 110, 111.

1931 konnte mein Mitarbeiter A. PAETZOLD statistisch nachweisen, daß sich der Status varicosus bis in das Capillargebiet erstreckt. Auch ZEITZ-KUCKENBERG und BETTMANN fanden



Abb. 110. Marie K. Status varicosus (Infrarotaufnahme). (Text auf S. 141.)



Abb. 111. Unterschenkelvaricen und Phlebektasien sowie Ulcus cruris varicosum. Status varicosus. Dieselbe Patientin wie in Abb. 110.

„den Befund von CURTIUS und PAETZOLD bestätigt, daß die klinisch gefundene Anomalie des Venensystems (Status varicosus) sich nicht allein auf die Venen beschränkt, sondern auch das Capillarsystem betrifft“. Einen einschlägigen Fall zeigt die folgende Beobachtung:

Margarete Sch. 37jährige Ehefrau. Heftiges Nasenbluten. Seit etwa 6 Jahren Auftreten massenhafter, leicht blutender „Blutblasen“ am ganzen Körper. 35jährig Hämorrhoidal-

Tabelle 20. Phlebektasien der verschiedenen Altersgruppen in Prozenten

	1	2	3	4	5
	Hämorrhoiden	Nasenbluten	Gesichts-Phleb.	Nacken-Phleb.	Sacrum-Phleb.
Gruppe I (6.—14. Lebensjahr) .	0,27 ± 0,81	2,72 ± 2,55	7,07 ± 4,02	17,66 ± 5,97	8,42 ± 5,35
Anzahl der Untersuchten . .	368	368	368	368	368
Gruppe II (15.—25. Lebensjahr)	1,11 ± 1,11	5,37 ± 2,37	4,66 ± 2,22	20,04 ± 3,21	2,58 ± 1,56
Anzahl der Untersuchten . .	807	819	816	1413	930
Gruppe III (26.—39. Lebensjahr)	9,64 ± 4,35	5,74 ± 3,75	14,66 ± 5,67	21,55 ± 6,6	6,61 ± 3,99
Anzahl der Untersuchten . .	415	348	348	348	348
Gruppe IV (vom 40. Lebensj. an)	21,74 ± 6,9	5,5 ± 4,83	39,0 ± 10,35	29,0 ± 9,63	16,0 ± 7,77
Anzahl der Untersuchten . .	322	200	200	200	200

operation. In letzter Zeit Beinödeme. Starke allgemeine Mattigkeit. — Gesicht übersät mit Angiomen von Flohstich- bis Stecknadelkopfgröße. Conjunktivalgefäße erweitert. Einzelne kleine Angiome der Mundschleimhaut. Leichte Phlebektasien an Rachen, Gaumenbögen, Zunge. Naevi aranei an rechter Schulter, Sternum und Hals. Feine Phlebektasien im Gesicht, an Armen und Beinen, am Locus Kiesselbachii. Leichte Varicen und chronische Ulcerationen linker Unterschenkel. Hände und Lippen cyanotisch. Capillarmikroskopisch (Finger): größtenteils Haarnadelformen, meist plump, verdickt, zum Teil bis zur Bildung ausgesprochener RAYNAUD-Formen bzw. ballonartig aufgetriebener Riesencapillaren (Abb. 112). Strömung im ganzen o. B. — Hb. 120%, Erythrocyten 6,2 Mill. Intern sonst o. B.

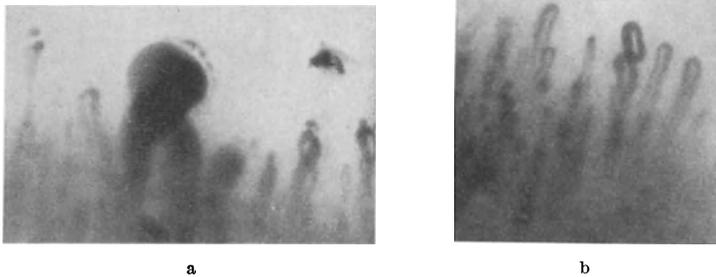


Abb. 112a und b. Erweiterte Capillaren (vgl. das Normalbild auf S. 228) und Riesencapillare bei Status varicosus.

Beurteilung: Status varicosus mit starker Beteiligung des Capillargebietes. OSLERSche Krankheit. Polyglobulie.

Eine wertvolle methodische Bereicherung der diagnostischen und ätiologisch-pathogenetischen Varicosisforschung stellt die von F. JAEGER auf diesem Gebiet erstmals eingeführte Infrarotphotographie dar.

„Man kann bei Verwendung von Infrarotplatten neue Gewebsschichten photographisch zur Darstellung bringen, Schichten, die sich unserem Auge entziehen. Die darüberliegende Haut scheint wie weggeblasen“ (F. JAEGER 1941).

Auf diese Weise gelangen JAEGER drei Entdeckungen: der Nachweis, daß die dichten cutanen Beinphlebektasien, die man besonders bei Frauen häufig findet („Besenreiser“ oder „Quellhalbkreis“) sich in der Tiefe mit größeren (ebenfalls erweiterten) Venenstämmen vereinigen. Ferner konnte er zeigen,

mit dem dreifachen mittleren Fehler (männliche Individuen).

6	7	8	9	10	11	12	13
Rippen- kranz- Phleb.	„Senile“ Angiome („Capillar- varicen“)	Beinphlebektasien					
		Cutane einzelne Phleb.	Cutane dichte Phleb.	Subcutane einfache Phleb.	Varicen	Varicocele	Naevi vasculosi
0,27 ± 0,81 368	0,54 ± 1,14 368	8,42 ± 4,35 368	0,27 ± 0,81 368	1,9 ± 2,13 386	0,27 ± 0,81 368	— 368	} (unter- sucht auf N. v. zus. 1954) 0,67 ± 0,54
14,23 ± 2,79 1413	10,62 ± 2,46 1413	12,76 ± 3,09 1042	1,92 ± 1,29 1042	1,34 ± 1,08 1042	1,01 ± 0,9 1085	1,38 ± 1,11 1019	
9,48 ± 4,71 348	20,11 ± 6,45 348	17,65 ± 5,43 442	7,92 ± 3,84 442	7,47 ± 3,75 442	8,9 ± 3,57 573	2,87 ± 2,7 348	
27,0 ± 9,42 200	49,0 ± 10,62 200	28,26 ± 7,53 322	10,5 ± 6,51 200	15,53 ± 6,06 322	23,99 ± 5,64 521	2,0 ± 2,97 200	

daß scheinbar isolierte Beinvaricen tatsächlich häufig (oder meistens?) in ein ausgedehntes Netz sonstiger tiefer gelegener Phlebektasien eingebaut sind (Abb. 108 u. 109). Schließlich gelingt mit der JÄGERSchen Methode in sehr eleganter Weise der Nachweis eines allgemeinen Status varicosus bei scheinbar isolierter Varicosis der Unterschenkel. Dies zeigt folgende Patientin, deren Kenntnis, sowie Abbildungen ich der Liebenswürdigkeit von Herrn Prof. JÄGER verdanke, wofür ich ihm auch an dieser Stelle herzlichst danken möchte.

Marie K., 19jährige Hausangestellte. Seit Kindheit besteht Polyglobulie. Jetzige Werte: Hb. 135%, Erythrocyten 8,7 Millionen¹. Sonst intern o. B. Starke Unterschenkelvaricen (Abb. 111) links > rechts mit Ulcus cruris links, Phlebektasien des Gesichts, des Nackens, der Kreuzbeingegend, der Oberschenkel, der Rumpfvorderwand, besonders der Brust (Abb. 110). Die letztgenannten Phlebektasien von varikösem Charakter mit Minierung der Cutis. Capillarmikroskopisch: Capillaren strotzend gefüllt, insbesondere venöse Schenkel stark erweitert. Einzelne RAYNAUD-artige Capillaren.

Mutter: Beinvaricen. Ältere Schwester leidet auch an Polyglobulie, beide nicht untersucht.

Über die altersabhängige Verteilung der Phlebektasien in der Normalbevölkerung unterrichtet die obige Tabelle.

Es zeigt sich hier die empirisch lang bekannte Tatsache, daß die verschiedenen Phlebektasieformen mit dem Alter häufiger werden. Entsprechendes gilt auch für Frauen.

Die von mir schon 1928 festgestellte *Korrelation der verschiedenen Phlebektasieformen* wurde später in gemeinsamen Untersuchungen mit dem Mathematiker E. SCHOLZ statistisch bewiesen.

Zunächst stellten wir die Häufigkeiten der einzelnen Phlebektasiearten und aller ihrer Kombinationen an einem Beobachtungsgut von weitgehend gleichartigem Altersaufbau fest, soweit die betreffenden Merkmale in dem Untersuchungsgut nicht mit allzu geringen absoluten Häufigkeiten auftraten. Hierbei ergab sich zwischen den einzelnen Phlebektasieformen eine positive Korrelation, die an folgendem Beispiel verdeutlicht werde: wir untersuchten, in welcher prozentualen Häufigkeit sich die Nackenphlebektasien nicht nur innerhalb der Gesamtbevölkerung finden, sondern auch innerhalb der ganzen Gruppe der untersuchten Personen, die außerdem Träger einer oder mehrerer anderer Phlebektasiearten sind („Relativhäufigkeiten“). Dabei ergaben sich folgende prozentualen Häufigkeiten:

¹ Ob die in diesem und dem vorstehenden Fall Marg. Sch. (S. 139) beobachtete Kombination von Polyglobulie und schwerem Status varicosus auf zufälligem Zusammentreffen der entsprechenden Erbanlagen beruht oder ein besonderes Syndrom („Polycythaemia varicosa“) darstellt, muß vorläufig dahingestellt bleiben.

Tabelle 21. (Nach CURTIUS und SCHOLZ.) Erklärung im Text.

Häufigkeit der Nackenphlebektasien im Gesamtmaterial 24.

Ri	40	Ri + Cu	40	Ri + Va	36
Cu	32	Cu + Va	30	Ri + Sa	50
Va	33	Cu + Sa	47	Ri + Cu + Sa	52
Sa	44	Va + Sa	36		

Ri Rippenkranz, Cu cutane Beinphlebektasien, Va Varicen, Sa Phl. des Sacrum, Na Phl. des Nackens (vgl. Tabelle 20).

Die Tabelle ist folgendermaßen zu lesen: Ri + Cu: 40 bedeutet, daß bei all denjenigen Personen, die mindestens die Kombination Ri + Cu aufweisen, Nacken-Phlebektasien in der Häufigkeit von 40% auftreten.

Es zeigt sich also, daß die Relativhäufigkeit der Nackenphlebektasien bei Personen, die noch mit einer anderen Phlebektasie oder Phlebektasiekombination behaftet sind, ausnahmslos größer ist als die Häufigkeit der Nackenphlebektasien im Gesamtuntersuchungsgut.

Der Mittelwert der Relativhäufigkeiten der Nackenphlebektasien innerhalb der Gruppe der Träger noch anderweitiger Phlebektasien ist 40%; demgegenüber beträgt die Häufigkeit der Nackenphlebektasien innerhalb des gesamten Untersuchungsgutes nur 24%.

In derselben Weise wurden die mittleren Relativhäufigkeiten und die Häufigkeiten im gesamten Untersuchungsgut noch für 4 weitere Phlebektasiearten durchgeführt. Es ergab sich:

Tabelle 22. (Nach CURTIUS und SCHOLZ.)

	Ri	Cu	Va	Na	Sa
Häufigkeit im gesamten Untersuchungsgut	48	76	21	24	41
Mittlere Relativhäufigkeit	68	91	28	40	58

Aus der Differenz der Relativ- und der Grundhäufigkeiten folgt, daß eine eindeutige Korrelation zwischen all den betrachteten Phlebektasien besteht.

Bzüglich weiterer statistischer Beweise für das Bestehen des Status varicosus sowie sonstiger Einzelheiten muß auf CURTIUS und SCHOLZ (1935) sowie SCHOLZ (1937) verwiesen werden.

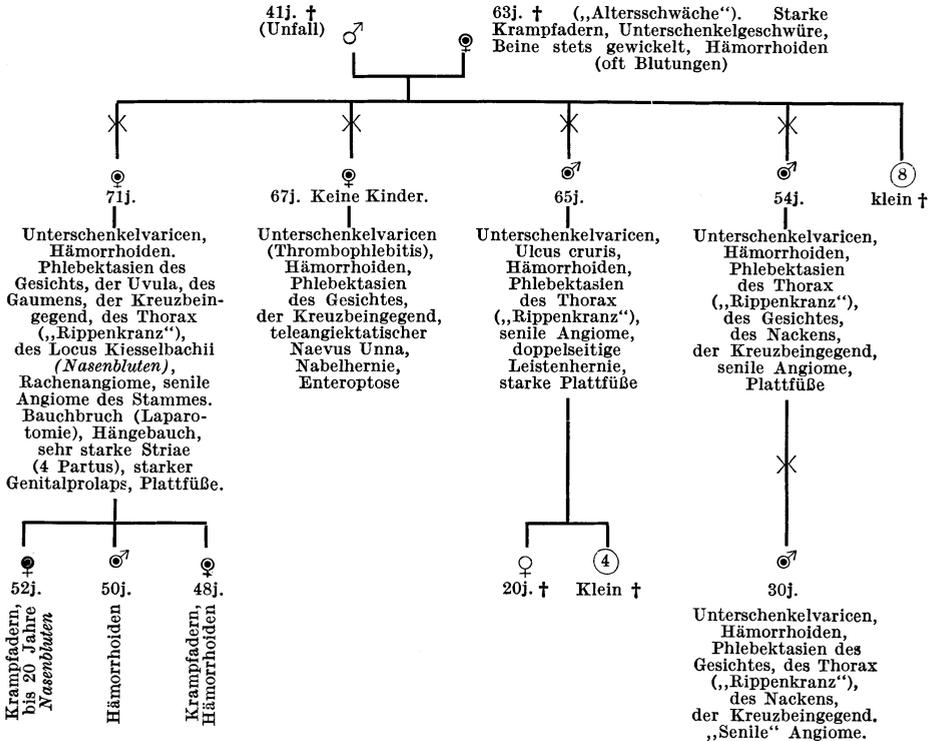


Abb. 113. Stammtafel 8: Status varicosus in 3 Generationen.

Die — abgesehen von den äußerst seltenen Fällen vorwiegend exogener Varicosis — ausnahmslos nachweisbare *dominante Vererbung* des Status varicosus (CURTIUS 1928) sei an vorstehendem Beispiel illustriert. Die selbst untersuchten Personen zeigen sehr deutlich die Multiplizität der Venenerweiterungen sowie — teilweise — Zeichen allgemeiner Bindegewebsschwäche (Abb. 113).

Meine 1928 und 1935 (mit PASS) geäußerte Vermutung, daß sich der Status varicosus auch an den inneren Organen in gleicher Weise feststellen lassen müsse wie an der Körperoberfläche, wurde durch anatomische Untersuchungen von K. H. KIRSCHNER (1939), sowie R. ROESSLE (1940) bestätigt. In KIRSCHNERS sehr gründlicher Veröffentlichung wird die Einordnung der visceralen Varicosis in den Status varicosus an Hand des sehr umfangreichen Schrifttums eingehend begründet. Auch KIRSCHNERS eigener Kranker, ein an den Folgen von Blutungen aus Oesophagus-Varicen verstorbener junger Mann, zeigte die gleiche Gesetzmäßigkeit und eine entsprechende erbliche Veranlagung. Ich gebe die Beobachtung kurz wieder:

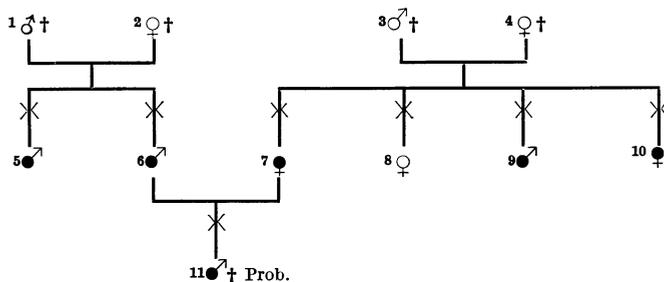


Abb. 114. Stammtafel 9: Status varicosus. (Nach K. H. KIRSCHNER.)

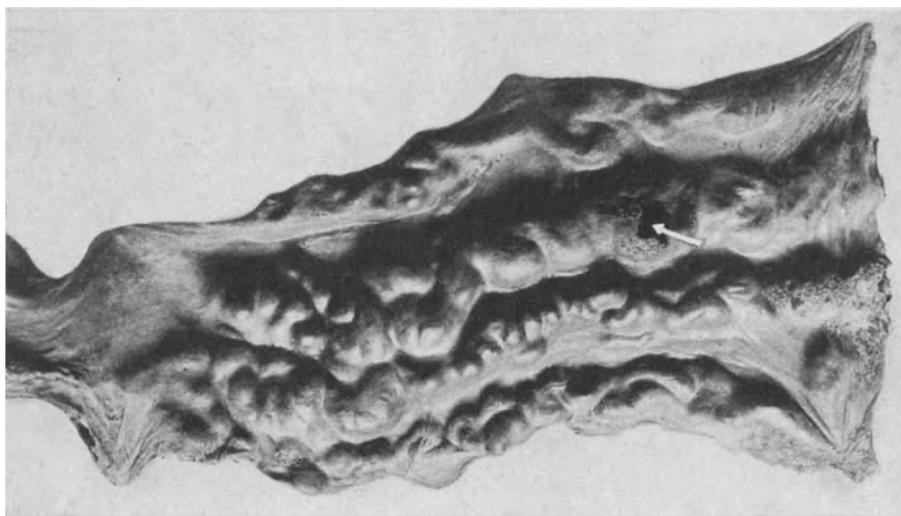


Abb. 115. Oesophagusvaricen — beim Pfeil Rupturstelle. Erblicher Status varicosus. (Nach K. H. KIRSCHNER.)

1. † 52jährig. Magenleiden. Doppelseitig Leistenhernie.
2. † 25jährig. Näheres ?
3. und 4. alt †. Näheres ?
5. 59jähriger Schlosser. Bis zum 25. Lebensjahr schweres Nasenbluten. Hämorrhoiden. Beiderseitig Beinphlebektasien. Senile Angiome. Varicen des Nasenseptums links.

6. 56jähriger Postassistent. Bis zum 30. Lebensjahr schweres Nasenbluten. Seit dem 30. Lebensjahr hochgradige Hämorrhoiden. Varicen beider Beine links < rechts, dichte Phlebektasien des Gesichts. Septum-Varicen. Auf dem linken Oberlid und in der linken Leistenbeuge Naevus vasculosus. Senile Angiome des Rumpfes. Beiderseits schwerer Plattfuß.

7. 62jährig. Seit der Jugend hochgradige Hämorrhoiden. Varicen rechter Unterschenkel. Phlebektat. Cutannetze rechter Oberschenkel. Linsengroße senile Angiome Oberbauch.

8. 69jährig. 3 Partus. Obj. o. B.

Tabelle 23. Häufung von Venenerweiterungen

Lfd. Nr.	Sektions-Nr.	Alter	Ge-schlecht	Diagnose	Todesursache	Habitus	Begleitsymptome		
1	68/37	59	♂	Pneumonie	Kreislauf	Pykniker	Ing. Hernie, Ulcus cruris, Ped. plan.		
2	70/37	59	♂	Lebercirrhose		Pykniker			
3	69/37	38	♀	Collum-Ca.	Kreislauf		Ing. Hernie, operiert vor 18 Jahren		
4	71/37	67	♂	Magen-Ca.	Kachexie	Asthen.			
5	65/37	49		Peritonitis		Athlet.			
6	67/37	36		Ulcus duod.	Anämie	Asthen.			
7	73/37	6		Empyem	Peritonitis	Asthen.			
8	81/37	68	♂		Kreislauf	Gracil			
9	78/37	38	♂	Ulcus duod.	Anämie				
10	85/37	43		Gasvergiftung	Zentral	Athlet.			
11	90/37	50		Gasvergiftung	Zentral	Pykniker		Ped. plan. beiderseits	
12	89/37	52		Lungenembolie	Thrombophl.	Pykniker			
13	88/37	32		Pneumonie	Kreislauf	Asthen.			
14	97/37	63		Bronchiectasie	Kreislauf				
15	98/37	60		Ileus	Peritonitis	Leptos.		Ing. Hernie, Funiculocele	
16	96/37	48		Gliom	Pneumonie	Asthen.			
17	107/37	66		Rectum-Ca.	Kachexie	Pykniker		Hernia ing.-Anlage Ped. plan.	
18	110/37	58		Rectum-Ca.	Pneumonie	Leptos.			
19	112/37	34		Gliom	Pneumonie	Gracil			
20	117/37	68		Arteriosklerose	Kreislauf	Pykniker			
21	114/37	65		Asthma	Lungenembolie	Athlet.		Bruchanlage beiderseits + Einklemmung	
22	145/37	44		♂	Lymphogranulom				Ulcus cruris beiderseits
23	146/37	62		♂	Sarkom				
24	159/37	52		♂	Amyotrophie	Lateralsklerose, Pneumonie			
25	172/37	72		♂	Magen-Ca.	Pneumonie		Asthen.	Fettsucht, Coecum mob., Schenkelhernie, Ped. plan., Ulcus cruris
26	169/37	48			Hypertonie	Kreislauf			
27	168/37	46			Larynx-Ca.	Pneumonie		Asthen.	
28	179/37	55			Dekompensation			Pykniker	
29	182/37	32			Dekompensation	Herztod		Gracil	
30	180/37	42	♂	Hirntumor		Athlet.	Coecum mobile		
31	193/37	60		Melanosarkom	Pneumonie				
32	208/37	30		Phrenicusexai.	Herztod	Athlet.			
33	224/37	65		Arteriosklerose	Lungenembolie	Emphyse- matiker			
34	245/37	58	♂	Dekompensation	Kreislauf	Muskul.	Fettsucht, Ulcus cruris, Hängebauch, Ped. plan.		
35	244/37	47		Collum-Ca.	Sepsis	Pykniker			
36	246/37	36	♂	Lungen-Tbc.	Kreislauf		Adipositas Ped. plan. Enteroptose Bruchanlage Kypnose		
37	255/37	67		Tumor	Lungenembolie				
38	260/37	70		Bronchial-Ca.	Kreislauf	Muskul.			
39	582/37	31		Herzinfarkt		Asthen.			
40	598/37	47		Hirntumor	Pneumonie	Athlet.			
41	356/37	61		♂	Herzinsuffizienz	Emphysem			

Keine Anhaltspunkte für entzündliche Prozesse. Konstitutionelle Splenomegalie, die vom Verfasser als Teilsymptom einer allgemeinen mesenchymalen Bindegewebsschwäche aufgefaßt wird.



Abb. 116. 66jähriger Mann. Körpergröße 166,5 cm, Gewicht 58,6 kg, Thorax 84,5 cm. Hernia scrotalis seit etwa 20 Jahren. Starke Varicen rechtes Bein. Leichte Bauchwandvaricen. Sehr weite Armvenen. Starker Pes planovalgus beiderseits. Habitus leptosom. Starke Trichterbrust. Leichter Senkmagen: unterer Pol 2 Querfinger unter dem Darmbeinkamm.

ROESSLE ließ u. a. 300 aufeinanderfolgende Sektionsfälle genau auf das Vorhandensein von Venenerweiterungen untersuchen. Sie wurden bei 41 Personen, die in vorstehender Tabelle enthalten sind, gefunden.

Die Tabelle zeigt, „daß bei der disponierten Einzelperson mit großer Regelmäßigkeit die Varicen sich häufen“ (ROESSLE). ROESSLE schreibt weiter, daß ihn diese und zahlreiche seiner pathologisch-anatomischen Familienbefunde „von dem tatsächlichen Vorkommen eines Status varicosus (CURTIUS) überzeugt haben“¹.

Auch FREERKSEN kommt auf Grund photographischer (Infrarotaufnahmen) Untersuchung an etwa 250 Personen — er spricht treffend von einer „Anatomie am Lebenden“ — und mikroskopischer Studien zum Ergebnis, daß „der Grad der Venen-

¹ Die Behauptung WEITZ' (Fortschr. Erbp. 1941, 27), daß der „ROESSLEsche Status varicosus etwas viel Selteneres und damit anderes als der CURTIUSsche“ sei, entbehrt jeder Begründung, wie mir auch von Herrn Professor ROESSLE bestätigt wurde. Ein weiteres Eingehen auf diese, jede eigenen Erfahrungen vermissen lassende Veröffentlichung ist demnach unnötig. Nur das eine sei noch bemerkt: WEITZ meint, die Häufigkeit des Status varicosus bedinge seine praktische Wertlosigkeit. Daß diese Argumentation nicht stichhaltig ist, geht schon aus einem Hinweis auf andere Konstitutionsanomalien hervor, die genau so häufig sind und denen gewiß auch WEITZ die große praktische, unter Umständen pathogenetisch ausschlaggebende Bedeutung nicht absprechen wird: z. B. die vegetative Labilität, die angiospastische Diathese (nach MAYER-LIST und KAUFFMANN ist die vasoneurotische Diathese in Württemberg bei 70% der Bevölkerung nachweisbar), die exsudative Diathese, die sich nach TACHAU sowie KLOTZ bei 75% der Kinder der beiden ersten Lebensjahre findet, oder den Gehalt an Diphtherie-Antitoxin im Blutserum, den WASSERMANN bei 85% der Durchschnittsbevölkerung feststellen konnte. Auch der pyknische Habitus ist sicher außerordentlich häufig und besitzt trotzdem größte Bedeutung, vor allem für Kreislauf- und Stoffwechselerkrankungen. Zudem liegt die Bedeutung der Feststellung derartiger Syndrome korrelierter Einzelsymptome gar nicht so sehr in ihrer Beziehung zur Krankheitsdisposition als in der Schaffung von Beiträgen zu einer Konstitutionsbiologie der Gesamtperson, wie sie mit Hilfe der monosymptomatischen Vererbungsforschung nicht genommen werden kann (vgl. hierzu S. 20, 285).

bildung am Handrücken“ „mit der Venenbildung an anderen Stellen des Hautvenensystems korrespondiert“.

Zahlreiche Autoren wie BIER, FREERKSEN, KASHIMURA, MIYAUCHI, VOGEL, PAYR, STILLER, K. H. BAUER, HANHART, TUFFIER, KLAPP, P. MATHES u. a. haben aus dem häufigen Zusammentreffen von Varicen mit Hernien, Ptosen, Senkfüßen usw. geschlossen, daß die Varicosis als Ausdruck einer allgemeinen Bindegewebsschwäche aufzufassen sei, was durch korrelationsstatistische (CURTIUS 1928) und anatomische (ROESSLE, NEUMANN, KIRSCHNER) Untersuchungen bestätigt wurde. Die Konstitution der „schlaffen Faser“ war schon 1852 durch WUNDERLICH aufgestellt und ist neuerdings durch W. HUECKs histologische Mesenchymstudien wieder bestätigt worden. Zahlreiche ältere Beobachtungen über die angeborene Bindegewebsschwäche, besonders in ihrer Bedeutung für Enteroptose und Genitalprolaps der Frauen, finden sich bei MATHES (1912).

Diese Feststellungen haben zu der weitverbreiteten Vorstellung geführt, daß die Varicenträger vorwiegend dem leptosom-asthenischen Habitustyp angehören während umgekehrt A. MAYER den Eindruck gewann, daß sie häufiger pyknisch seien¹. Beides hat sich nicht bestätigt, da man Varicen bei den verschiedensten Körperbauformen gleich häufig findet (CURTIUS, HUECK und EMMERICH, FÄSSLER², ROESSLE). Dies zeigt deutlich die folgende, auf eigenen Untersuchungen beruhende Tabelle, aus der eindeutig hervorgeht, daß Varicenträger und Varicentreie einer Population die gleiche prozentuale Körperbauverteilung aufweisen (Tab. 24).

Tabelle 24. Beziehungen von Körperbau und Bein-Krampfadern bei 1601 Berliner Männern zwischen 31 und 50 Jahren³.

	Leptosome und Astheniker		Mesosome		Athleten		Pykniker		Mischformen und Dysplastiker	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Gesamtbeobachtungsgut .	307	19,1 ± 0,3	659	41,1 ± 3,8	169	10,5 ± 0,24	321	20,0 ± 0,3	145	9,05 ± 0,2
348 Varicenträger aus dem gleichen Beobachtungsgut = 21,7%	74	21,3 ± 2,2	136	39,0 ± 2,6	31	8,8 ± 1,5	63	18,1 ± 2,0	44	12,6 ± 1,8

Die Zahlen sollen durch folgende Abbildungen illustriert werden: Abb. 117 bis 121.

Diese Feststellung ist von grundsätzlicher Bedeutung, da sie zeigt, daß man — entgegen weitverbreiteten Vorstellungen — die Schwäche des Bindegewebssystems nicht ohne weiteres mit allgemeiner Asthenie identifizieren darf⁴. Es muß vielmehr angenommen werden, daß die Entwicklung von

¹ Der Notwendigkeit genauer Untersuchungen verschließt sich MAYER nicht: „Leider haben wir noch viel zu wenig Erfahrung über die Beziehungen der Krampfadernbildung zum Gesamthabitus.“

² FÄSSLERs Angabe, daß Varicen bei Pyknikern (33,8%) häufiger seien als bei Asthenikern (25,5%) ist, wie mir die Berechnung des Fehlers gezeigt hat, nicht zutreffend.

³ Frau Dr. E. WERNICKE danke ich für ihre wertvolle Hilfe.

⁴ Die Befunde widerlegen demnach SALTJKOWs Angabe (Z. menschl. Vererbgslehre 26 (1942)], man werde „bei der Vorstellung“, daß Varicen und Bindegewebsschwäche Teilerscheinung „einer bestimmten Konstitutionsgruppe sein müssen“, „leicht darauf kommen, daß ein . . . lockeres und unelastisches Bindegewebe eine der normalen Eigenschaften der asthenischen Konstitution ist.“ Auf dem Wege derart aprioristischer Annahmen kann man allerdings ohne viele Mühe auf die verschiedensten Einsichten „kommen“, die jedoch erheblich „bodenloser“ sind als es SALTJKOW der „korrelationsstatistischen Forschungsrichtung“ zum Vorwurf macht. SALTJKOW billigt der Statistik die „untergeordnete Rolle

Körperbau und Bindegewebsgestaltung von verschiedenen Erbanlagen reguliert wird. Dies zeigt auch die kleine, auf S. 79 abgebildete Stammtafel (Abb. 54), aus der hervorgeht, daß unter 4, allerdings von beiden Eltern mit Varicen, aber nur vom Vater mit Asthenie belasteten Geschwistern die beiden Merkmale kombini

und isoliert vorkommen; die gleiche Unabhängigkeit von Habitus und Varicosis innerhalb einer Geschwisterschaft ist aus Abb. 79 zu ersehen. Es soll jedoch nicht bestritten werden, daß Varicenbildung in Verbindung mit anderen Zeichen erblicher Bindegewebsschwäche bei Asthenikern gelegentlich besonders stark ausgeprägt sein kann, wie die Abb. 116 u. 119 und auch der folgende Fall zeigen. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß die dünne fettarme,

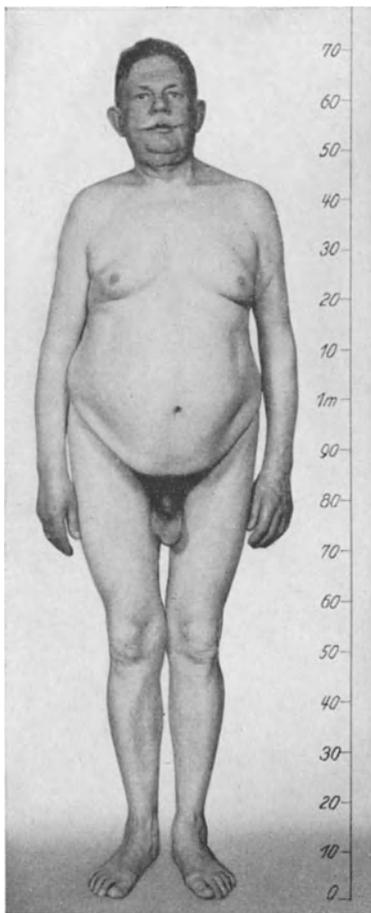


Abb. 117.

Abb. 117. 66jähriger Vertreter. Körpergröße 171,5 cm, Gewicht 85 kg (früher 100 kg), Thorax 105 cm. Sämtliche Indices ergeben wie die Inspektion einen eindeutigen *pyknischen Habitus*. Starker Rippenkranz, starke Hämorrhoiden, starker Hängebauch. Coronare und cerebrale Arteriosklerose. (Vgl. auch Abb. 118.)



Abb. 118.

Abb. 118. Derselbe. Unterschenkelvaricen.

häufig wohl auch schlaffe Haut (vgl. S. 80) des Asthenikers die subcutanen Venenerweiterungen besonders deutlich erkennen läßt.

zu, die Häufigkeit der erwähnten pathologischen Zustände bei den verschiedenen Konstitutionen . . . zu berechnen und so die gemachte Voraussetzung zu bestätigen oder zu verwerfen.“ Daß hierbei das letztere Ergebnis erzielt wurde, zeigt, daß SALTYKOWS Forschungsideal, einzig und allein Körperbautypen als Konstitutionsindikatoren anzuerkennen und das „Herausreißen“ irgendeines „Symptoms oder Syndroms . . . aus den natürlichen Zusammenhängen“ scharf abzulehnen, durchaus verfehlt ist. Die von SALTYKOW unterstellten „natürlichen Zusammenhänge“ sind tatsächlich, jedenfalls in bezug auf Varicen und asthenisch-leptosomen Körperbau, gar nicht vorhanden. An anderer Stelle (S. 49) wurde bereits auf die Abwegigkeit der SALTYKOWSchen Behauptungen im Hinblick auf die funktionelle Konstitutionstypologie hingewiesen.

25jähriger ♂. Körpergröße 187,3, Gewicht 71,5. Thoraxumfang 91. Körperbauindex (PLATTNER) 2,2; ROHRER-Index 1,14, Brustumfangsymphysenhöhenindex 87,2; PIGNET-Index + 25. Sämtliche Indices zeigen also Werte, die dem leptosomen Habitus entsprechen. Proportionaler Brustumfang 48,6 (engbrüstig). Thorax flach, leichte Trichterbrust. Hochgradige Hypotonie in allen Gelenken. Dürtige Muskulatur. Plattfüße (Einlagen). Leichte Genua valga und Wackelknie als Teilerscheinung der allgemeinen Asthenie (Chirurgische Poliklinik Bonn). Varicocele, Leistenschwäche (Chirurgische Poliklinik Bonn). Starke Unterschenkelvaricen, RR 105/60. Viel kalte Hände und Füße. Chronisch-cirrhotische Lungentuberkulose.

Somit ist es gelungen, die das ganze Venensystem — wenn auch in sehr wechselnder Beteiligung der Einzelgebiete — betreffende Erweiterungstendenz, die auf einer Dysplasie der Gefäßwände beruht, als echte Systemerkrankung sicherzustellen, und zwar mittels häufigkeitsstatistischer, korrelationsstatistischer, anatomischer und erbbiologischer Untersuchungen. Die Erkenntnis von der hohen konstitutionspathologischen und klinischen Bedeutung des Venensystems ist nicht neu. Der Heidelberger Internist F. A. B. PUCHELT hatte in seiner 1844 erschienenen Monographie über „Das Venensystem in seinen krankhaften Verhältnissen“ schon erkannt: „Offenbar gibt es eine allgemeine Diathese, welche in dem einen oder anderen Organe Venenerweiterungen herbeiführen kann, es ist dies der venöse Zustand“. 1888 bezeichnete der Leipziger Internist E. WAGNER „als die wichtigsten“ angeborenen Strukturanomalien bestimmter Organe „die verschiedenen Abweichungen in der Weite, Lage und wahrscheinlich auch im Bau der Venen“. Ist diese Bewertung wohl zweifellos zu weitgehend, so erweist sie doch, welche maßgebende Bedeutung die ältere Klinik mit Recht dem Venensystem zuerkannte.

Daß derartige Studien nicht nur dem Zwecke dienlich sind, von dem sie ausgingen, nämlich Bausteine zu liefern zu einer exakten Konstitutionslehre an Stelle des Wustes aus hypothetisch-spekulativen Elementen, der früher, teilweise aber auch heute noch im konstitutionspathologischen Schrifttum zu finden ist, zeigt das vor kurzem erschienene wertvolle, vor allem praktisch therapeutischen und gutachtlichen Zwecken dienende Buch von F. JAEGER über „Krampfadern, Hämorrhoiden, Krampfaderbruch“. Nach eingehender Schilderung meiner Ergebnisse über den Status varicosus schreibt der Verfasser:

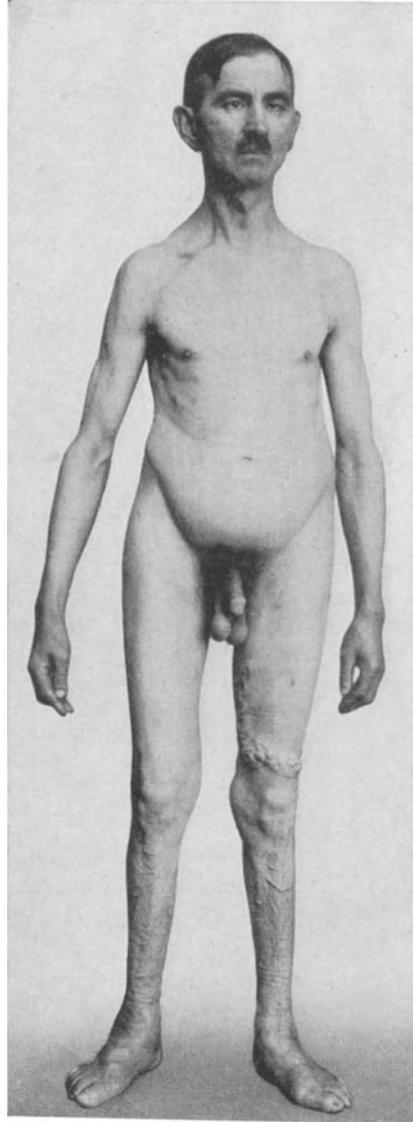


Abb. 119. 48jähriger Astheniker mit starken Varicen. Körpergröße 171 cm¹.

¹ Vgl. das leptosom-asthenische Familienbild des Mannes (Abb. 51, Stammtafel 1, S. 78).

„Wenn wir uns zusammenfassend die Ausführungen über die Ätiologie des varikösen Symptomenkomplexes betrachten, so sehen wir, daß die verschiedensten Theorien miteinander streiten und wetteifern, daß jedoch nur die exakte Forschung über die ererbte Disposition zum Krampfaderleiden alle Fragen eindeutig klärt und beantwortet. Nur durch die Ergebnisse der Konstitutions- und Vererbungsforschung werden die klinischen und anatomischen Befunde

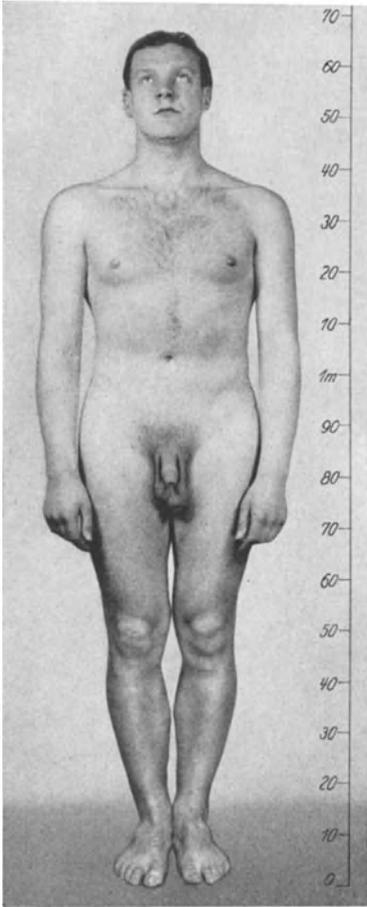


Abb. 120. Athletiker. Körpergröße 166 cm.
(Vgl. Abb. 121.)



Abb. 121. Varicen bei demselben.

beim Krampfaderleiden erklärt und durchsichtig.“ Auch auf dem Gebiete der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde (G. REICHMANN in der ALBRECHTSCHEN Klinik) und der Dermatologie (R. BRANDT) hat sich der Status varicosus als fruchtbar erwiesen. Nach BRANDT hat „die Aufstellung des Status varicosus durch CURTIUS tatsächlich eine konstitutionelle Einheit aufgedeckt“.

Der erblichen Minderwertigkeit des Bindegewebes, von der eben kurz die Rede war, stehen die Systemkrankheiten des Skelets nahe, was besonders von K. H. BAUER betont wird. Dieser Autor hat, gemeinsam mit WALTRAUT BODE, vor kurzem die betreffenden Krankheiten unter den verschiedensten Gesichtspunkten geschildert (1940), so daß es sich erübrigt, auf dieses Gebiet hier näher

einzufragen. Als Beispiele derartiger Leiden mögen die oben behandelte Osteopathose und Arachnodaktylie dienen (vgl. S. 106—110). Weitere einschlägige Erkrankungen sind ALBERS-SCHÖNBERGSche Krankheit, Dysostosis cleidocranialis, Osteodysplasia exostotica, Chondrodystrophie usw. Dazu kommen noch die Erbfehler in der Entwicklung von Gelenken und Gliedmaßen, die, wie Erblichkeitsstudien zeigen, auch als Systemkrankheiten aufzufassen sind. All diese Krankheiten stehen in einem gewissen ätiologisch-symptomatologischen Gegensatz zu den meisten sonstigen in diesem Kapitel abgehandelten Systemkrankheiten, z. B. der Arteriosklerose, dem Status varicosus, dem sog. „Status thymicolymphaticus“ insofern es sich bei den Systemkrankheiten des Skelets meist um angeborene, dysontogenetisch bedingte Mißbildungen handelt, während den letztgenannten Krankheiten postfetal sich entwickelnde, fortschreitende Krankheitsprozesse zugrunde liegen, die zwar weitgehend erbbedingt, aber doch auch zweifellos, vor allem die Arteriosklerose, von Umweltschäden abhängig sind.

Derartiges kennen wir nun auch vom Skelettsystem, beispielsweise der Rachitis, der Hungerosteopathie usw. Die Rachitis ist eine Avitaminose, die durch geeignete Heilmaßnahmen beseitigt werden kann. Wir wissen aber auch, besonders durch die Zwillingsuntersuchungen LEHMANNs, daß es eine ausgesprochen erbliche Rachitisdisposition gibt. Des weiteren ist hier darauf hinzuweisen, daß bei der Entstehung von Arthritiden, Arthrosen und neurogenen Arthropathien eine erbliche Abwegigkeit des Skelettsystems beteiligt ist (HANGARTER, CLAUSSEN, CURTIUS-SCHLOTTER-SCHOLZ) und, daß eine frühere Rachitis der Arthritis- bzw. Arthropathieentstehung Vorschub leistet (EHRlich, FOCKEN, HANGARTER, CURTIUS-SCHLOTTER-SCHOLZ).

Auch die Systemkrankheiten des Nervensystems können hier nicht erörtert werden. Ich verweise auf meine frühere Darstellung (1935) und auf die Handbücher der Neurologie (BUMKE-FOERSTER) und der Erbbiologie (JUST)¹. Aus der überdurchschnittlichen Häufung verschiedenartiger Nerven- und Geisteskrankheiten in einer Familie läßt sich schließen, daß viele dieser Erkrankungen gewisse erbbiologische Beziehungen besitzen, vielleicht in der Form, daß eine allgemeinere unspezifische Veranlagung vererbt wird (vgl. CURTIUS 1935, S. 26f.). Daneben zeigen aber die neurologischen Erbkrankheiten eine ausgesprochene spezifische, ein bestimmtes Teilsystem des Zentralorgans elektiv bevorzugende Erblichkeit. Wir unterscheiden die Erbkrankheiten des corticomotorischen (im weiteren Sinne pyramidalen), des extrapyramidalen und des spino-cerebellaren Systems. Aus verschiedenen Tatsachen läßt sich schließen, daß innerhalb dieser Systeme wieder besondere, engere erbbiologische Beziehungen der einzelnen Krankheitsformen bestehen (vgl. CURTIUS 1935, S. 96, 119), die teilweise so weit gehen, daß die gegenseitige Abgrenzung mancher Einzelkrankheiten problematisch ist, so diejenige der progressiven spinalen Muskelatrophie, der progressiven Bulbärparalyse und der amyotrophischen Lateralsklerose, bei denen es sich um den Ausdruck „der verschiedenen Ausbreitung und Lokalisation eines und desselben Degenerationsprozesses“ handelt (KAHLER 1884). Die Einbeziehung der amyotrophischen Lateralsklerose zeigt an, daß nicht nur die Entartungen des peripheren sondern auch die des zentralen motorischen Neurons in diesen Kreis intrasystematischer Verwandtschaft einzubeziehen sind. Dem entspricht es, daß auch die spastische Spinalparalyse hier anzugliedern ist (vgl. CURTIUS 1935, S. 97). Entsprechendes gilt von den Erkrankungen des extrapyramidalen Systems (1935, S. 119). Bei den erblichen Systemkrankheiten des Zentralorgans sind neben entwicklungsgeschichtlichen vor allem funktionelle Zusammenhänge für den Aufbau von Syndromen maßgebend, worauf in besonders interessanter Weise LICHTENSTEIN und KNORR hingewiesen haben.

¹ Vgl. auch meine Darstellung in diesem Handbuch Bd. V/1, S. 1413.

„Zu den Systemkrankheiten sind — nach HANHART 1924 — auch der Status thymicus und Status lymphaticus zu rechnen“. Da der Status thymicolymphaticus bis vor kurzem zu den meist zitierten pathologischen Konstitutionstypen zählte — HART nennt ihn 1923 noch den wichtigsten — und weil sich hier der erfolgreiche Abbau unhaltbarer konstitutionspathologischer Thesen besonders deutlich zeigen läßt, soll auf dies Gebiet noch etwas genauer eingegangen werden.

Die Lehre vom Status thymicolymphaticus wurde 1889 von A. PALTAUF begründet. Er stellte bei Sektionen die relative Häufigkeit der Kombination von generalisierten Lymphdrüenschwellungen, Hyperplasie der Tonsillen, der Zungenrundfollikel, der Milz, des lymphatischen Gewebes in der Schleimhaut der Verdauungsorgane und einer Thymushyperplasie fest. Weitere Angaben über die anatomische Diagnose stammen von KOLISKO. Von verschiedenen Autoren wird hervorgehoben, daß die anatomische Diagnose mit großen Schwierigkeiten verbunden sei und, besonders früher, oft zu Unrecht gestellt wurde. Man berücksichtigte nicht genügend die Normalwerte des Thymus (HAMMAR), man übersah, daß die Lymphdrüenschwellungen sehr häufig nicht eine primäre Hyperplasie, sondern einen rein sekundär-reaktiven Zustand darstellen (HART, SCHMINCKE, CEELLEN u. a.). Eine histologische Differentialdiagnose dieser beiden Formen ist nicht möglich und es wird immer zweifelhafter, ob eine primäre Hyperplasie des Lymphapparates überhaupt existiert (HART, LUBARSCH, FAHR, CEELLEN, STAHR, BENDA u. a.). Von Pathologen wird angegeben, daß sie bei Feten oder Neugeborenen noch nie eine primäre Lymphdrüsenhyperplasie beobachtet hätten (HART, LUBARSCH); nach BIRK tritt sie erst im zweiten Lebensjahr in Erscheinung. Die Erfahrungen an Weltkriegsgefallenen haben gezeigt, daß eine gewisse Hyperplasie des lymphatischen Apparates offenbar die Norm darstellt (GROLL). Auch aus diesen Befunden ist zu schließen, daß die Diagnose eines pathologischen „Lymphatismus“ offenbar früher viel zu häufig gestellt wurde. Die Befunde an dem meist ausschließlich bearbeiteten Beobachtungsgut pathologisch-anatomischer Institute gaben wahrscheinlich eine unrichtige Vorstellung vom normalen Verhalten des Lymphapparates, der durch kachektisierende und sonstige letale Erkrankungen höchstwahrscheinlich im Sinne der Hypoplasie bzw. Atrophie verändert wird (HART). Die von WIESEL als charakteristisches Symptom des Status thymicolymphaticus beschriebene Bindegewebsfibrose des Thymus und der Lymphdrüsen ist nach den Untersuchungen HARTS und anderer Pathologen kaum aufrechterhalten. So konnte HART in Hunderten von Thymen niemals entsprechende Befunde erheben.

Auch die Diagnose am Lebenden ist mit großen Schwierigkeiten verknüpft und stark von subjektiven Faktoren abhängig (HART). Eine Reihe der als charakteristisch bezeichneten Symptome, wie die Schwellung der Zungenbalgdrüsen, die Blutlymphocytose, die Omegaform der Epiglottis (!) sind nicht oder nur mit größter Zurückhaltung verwertbar (HART). Eine relative Blutlymphocytose findet sich z. B. bei vielen kräftigen jungen Männern (KREHL, KLENEBERGER, BOKELMANN und NASSAU, LÄMPE-SAUPE). Dies wird auch durch neuere, auf meine Veranlassung durchgeführte Untersuchungen AUGARTENS bestätigt. Wir können deshalb BRUGSCH nicht folgen, der „in der Lymphocytose einen prägnanten Ausdruck des Lymphatismus“ sieht. Die Schwellung einzelner Lymphdrüsen berechtigt, im Gegensatz zu gelegentlichen Behauptungen, nicht zur Diagnose eines Status thymicolymphaticus (HAMMAR, LUBARSCH u. a.), zumal dann nicht, wenn nicht mit aller Exaktheit bewiesen wurde, daß sie nicht rein sekundär infektiöser Natur ist. Wenn es überhaupt einen Status thymicolymphaticus als umschriebene Konstitutionsanomalie gibt, so ist er jedenfalls sehr selten (HART). HART weist mit Recht darauf hin, daß der Status

von J. BAUER in dessen bekanntem Buch offenbar viel zu häufig diagnostiziert wurde. Angesichts der erwähnten Tatsachen kann die Behauptung NEUSERS, „daß die Diagnose außer allem Zweifel steht“, heute nicht mehr aufrecht erhalten werden, ebenso wie diejenige FRIEDJUNGS, daß die Kombination von Lymphdrüsen- und Thymushyperplasie als eine der gesichertsten Tatsachen der Pathologie anerkannt werden müsse.

Ist somit schon der Begriff des reinen Status thymicolymphaticus außerordentlich problematisch, so gilt dies in noch erhöhtem Maße von seiner Ausdehnung auf alle möglichen anderen Konstitutionsabweichungen wie Asthenie, neuropathische Konstitution, Infantilismus, Eunuchoidismus, Arthritismus, wodurch es zur Aufstellung „einer nahezu das ganze Gebiet der Pathologie überdeckenden Pandiathese (v. PFAUNDLER) gekommen ist“ (HART). HART ist all diesen fragwürdigen Beziehungen im einzelnen nachgegangen und hat ihre Unhaltbarkeit und Unfruchtbarkeit erwiesen, ist damit doch ein Bild konstruiert worden, das uns „mit einer grenzenlosen Unsicherheit und Hoffnungslosigkeit hinsichtlich einer Lösung der sich aufdrängenden wichtigen Grundfragen“ erfüllt (HART). Nach all diesen Tatsachen kann man sich wohl unbedenklich RICHTER anschließen, der bereits 1902 schrieb:

„Der Status thymicolymphaticus sollte endlich dorthin geworfen werden, wohin er schon seit langem gehört, . . . nämlich ins alte Eisen; aber ein Irrtum ist schwerer zu bekämpfen als hundert Wahrheiten.“

Auch zahlreiche andere Autoren haben sich durchaus ablehnend gegenüber dem Status thymicolymphaticus ausgesprochen (HUECK und EMMERICH, MUNK, BURKHARDT, HUECK, BORST, GROLL, KAUFMANN, BREMER u. v. a.).

Noch viel unklarer ist der von BARTEL als Erweiterung des Status thymicolymphaticus aufgestellte Begriff des *Status hypoplasticus*, von dem MUNK treffend schrieb:

„Keine Mißbildung, keine Wachstums- oder Entwicklungsanomalie des Knochen-, Muskel-, Gefäß-, Nerven- oder Eingeweidesystems, keine Besonderheit der äußeren Hüllen des Menschen, keine abwegige psychische Regung oder geistige Abnormität und insbesondere keine unmittelbare endokrine Störung, die . . . nicht dem ‚Habitus hypoplasticus‘ zugerechnet werden könnte. Der Begriff hat durch seinen Umfang jeden praktischen Wert verloren.“

Ebenso J. BAUER:

„Bei dieser Ausdehnung des Begriffes verschwimmen die Grenzen des Status hypoplasticus vollständig, er umfaßt einfach alles, was von der normalen Konstitution abweicht und eine Minderwertigkeit in sich birgt.“

Gleichsinnig haben sich HART u. v. a. geäußert. Um die kritiklose Anhäufung angeblicher Symptome des „Status hypoplasticus“ zu charakterisieren, seien nur einige Symptome genannt, die BARTEL als charakteristisch aufgeführt hat: Plattfuß, der meist ein Symptom allgemeiner Bindegewebsschwäche ist (vgl. S. 147), Schmelzhypplasien, die meist rachitisch bedingt sind, Scapula scaphoidea (vgl. dazu S. 202), Spaltung der Dornfortsätze und Polymastie, die zum Status dysraphicus gehören, Polydaktylie, die auf einer umschriebenen Genmutation beruht, Angiome, die häufig eine Teilerscheinung des Status varicosus darstellen (vgl. S. 132f.). In grotesker Weise hat dann noch R. SCHMIDT die Symptomatologie des sog. Status hypoplasticus „bereichert“, wenn er u. a. Uvula bifida (d. h. eine rudimentäre Gaumenspalte), Hernien, Lingua plicata, Syndaktylie und orthostatische Albuminurie aufführt.

Es ergibt sich also, daß dem sogen. Status hypoplasticus kein greifbarer Symptomenkomplex entspricht. Er ist ebenso grenzen- und damit bedeutungslos wie der sog. Status degenerativus J. BAUERS, wenn man diesen Begriff nicht zur vorläufigen kurzen Verständigung für jene Fälle überdurchschnittlicher Häufung von Entwicklungsstörungen verwenden will, die wir als „multiple Abartungen“ später genau besprechen werden (S. 190, 199—200).

Auch der Begriff des *Status thymicolymphaticus* besitzt, wie wir sahen, keine Existenzberechtigung. Es soll jedoch nicht geleugnet werden, daß es eine, besonders bei Kindern weitverbreitete Reaktionsform auf Infekte gibt, die durch eine besonders starke Beteiligung des lymphatischen Apparates gekennzeichnet wird und die man als „Lymphatismus“ bezeichnen kann. Nach MUNKS Feststellungen ist auch beim erwachsenen Lymphatiker eine herabgesetzte Resistenz gegenüber Infekten, insbesondere Scharlach und Erkältungskrankheiten anzunehmen. Andererseits sollen tuberkulöse Infektionen beim erwachsenen Lymphatiker wie beim Kinde, hier unter der Form der Skrofulose, besonders gutartig verlaufen. Über die konstitutionelle Bedeutung des kindlichen Lymphatismus, der von FINKELSTEIN der exsudativen Diathese gleichgesetzt wird, handelt R. BLOS.

Auf sonstige Systemkrankheiten soll nicht mehr eingegangen werden. Ich verweise diesbezüglich auf die speziellen Abschnitte dieses Handbuchs, sowie auf die Handbücher der Erbbiologie und Erbpathologie.

Die Keimblatttheorie der Systemkrankheiten. Es lag nahe, die Entstehung erblicher Systemerkrankungen bis zu möglichst frühzeitigen Stadien der Ontogenese zurückzuverfolgen und nach einem einheitlichen Erklärungsprinzip zu suchen. So wurde von den verschiedensten Autoren die Vermutung geäußert, daß viele dieser Syndrome auf der Fehlentwicklung eines bestimmten Keimblattes bzw. Keimblatt-Teiles beruhen. Als erster scheint — nach STANDENATH — E. NAUSS in seiner 1889 erschienenen Schrift über „die Zellen- und Keimblätterlehre als pathologische und therapeutische Grundlagen“ derartige Gedanken geäußert zu haben. Weitere Beachtung fand jedoch erst die 1911 erstmals von M. v. PFAUNDLER geäußerte Mesenchymtheorie der exsudativen Diathese.

O. L. MOHR erwähnt den von WRIEDT 1919 bearbeiteten norwegischen Dunkerhund, der in homozygotem Zustand schwere Mißbildungen der Haut, des Labyrinthes (Taubheit) und der Augen (Kolobom, Mikrophthalmus), d. h. rein *ektodermaler Organe* aufweise. MOHR nennt als weitere erbliche Ektodermkrankung die Epitheliogenesis imperfecta beim schwarzbunten holsteinisch-friesischen Niederungsvieh. Ähnliches ist auch beim Menschen bekannt. So beschreibt JÄCKLI als elektive Erkrankung des Hautektoderms die infantile Poikilodermie: Pigmentanomalien, Hautatrophie, Haarschwund, Nageldystrophien, Cataracta complicata. Hierher gehört weiterhin die wiederholt beschriebene Kombination von An- bzw. Hypodontie mit Schweißlosigkeit, Behaarungsstörungen und Ozaena (NAGER, FLEISCHMANN, v. KNORRE u. a.). In dem gleichartigen Falle FALCONERS fanden sich noch Fehlen der Mamillen und Hodenhypoplasie (vgl. den analogen Eigenfall auf S. 157) sowie Senilismus. Fälle von GROH, SMITH u. a. zeigten nur Hypodontie, Behaarungsanomalien und Anidrosis.

Auf Grund besonders umfangreicher, mühevoller Untersuchungen hat K. SCHAFFER den Gedanken der Keimblattelektivität für die Heredodegenerationen des Nervensystems verfochten und ähnliche Gesichtspunkte verfolgte VAN BOGAERT mit der von ihm aufgestellten Gruppe der neuroektodermalen Dysplasien, denen er u. a. tuberöse Sklerose und die ihr nahverwandte Neurofibromatose v. RECKLINGHAUSEN, xeroderme Idiotie und Ichthyosis congenita mit Epilepsie zurechnet. BITTORF wollte die persönliche und familiäre Häufung von Zeichen neuropathischer Konstitution bei Tabikern und ihren Verwandten auf eine „angeborene ektodermale Keimblattschwäche“ zurückführen und darin das Substrat der Tabesdisposition erblicken.

M. v. PFAUNDLER hat 1911 darauf hingewiesen, daß „die von CZERNY sehr weit gefaßte entzündliche Diathese mit Schädigung eines bestimmten Keimblattes oder Keimblatt-Teiles, nämlich des *Mesenchyms* in frühembryonaler Zeit zusammenhängen“ könne (1931). Im Anschluß an die BARHELSche Behauptung, daß die Grundstörung des sog. „Status thymicolymphaticus“ in einer Tendenz zur Bindegewebsfibrose bestehe, stellte WIESEL seine „Bindegewebsdiathese“ auf, was „dann weiter dazu geführt hat, dem ganzen Konstitutionstypus eine primäre Anomalie nicht nur des Bindegewebes, sondern des ganzen mittleren Keimblattes bzw. des Mesenchyms zugrunde zu legen“ (nach HART 1923). Besonders nachdrücklich hat weiterhin K. H. BAUER die Systemkrankheiten des Bindestützgewebes auf eine allgemeine erbliche Fehlanlage des Mesenchyms zurückzuführen gesucht: „Wenn eine Stützgewebsart betroffen wird, so werden die anderen graduell zwar oft sehr verschieden, stets aber doch mit betroffen“ (K. H. BAUER 1922, 1940). Auch die oben (S. 147) erwähnten, übereinstimmenden Erfahrungen vieler Autoren über die erbliche Bindegewebschwäche wurden naturgemäß mit einer primären Anlagestörung des Mesenchyms in Verbindung gebracht. Eine erbkonstitutionelle „Minderwertigkeit des Mesenchyms“ wird auch für manche besonderen Reaktionen auf exogene Schäden verantwortlich gemacht, so von FANCONI für die auf einer B₂-Avitaminose beruhende Zöliakie, von anderen Autoren, z. B. K. H. BAUER für mangelhafte Resistenz gegenüber Infekten.

Sehr hypothetischen Charakter tragen A. STERNBERGS Vermutungen über das Zustandekommen bestimmter Kombinationsformen von Organtuberkulose; er sieht in der Zugehörigkeit zu einem Keimblatt (z. B. Lunge, Kehlkopf, Darm entstammen dem Ektoderm) das einigende Band.

So einleuchtend derartige Gedankengänge teilweise auch sind, so wurden sie doch von mannigfacher *Kritik* nicht verschont. So schreibt kürzlich NACHTSHEIM bezüglich der hypothetischen „mesenchymalen Gene“ der Humangenetik: „Auf Grund seiner ausgedehnten Untersuchungen am Krüperhuhn ist W. LANDAUER (1932) dieser Ansicht von der ‚Keimblattelektivität‘ der betreffenden Gene entgegnetreten. Ähnlich wie bei der menschlichen Chondrodystrophie bewirkt das dominante Krüpergen in heterozygotem Zustande eine Verkürzung aller langen Knochen. Tatsächlich handelt es sich bei der Wirkung des Krüpergens um eine allgemeine Verzögerung des Körperwachstums (vgl. hierzu S. 32, Ref.) auf einer bestimmten Periode der Embryonalentwicklung, die aber gerade am Knochen, und hier wieder insbesondere an den langen Röhrenknochen, einen Dauerschaden hinterläßt. In homozygotem Zustande verursacht das Krüpergen eine viel früher einsetzende Entwicklungsverzögerung, die am 4. Tag des Embryonallebens zum Tode führt. Bisweilen überleben einige Homozygoten die letale Periode, und bei ihnen entsteht ein komplexes Syndrom von Mißbildungen an den verschiedensten Körperteilen, an den Extremitäten (Phokomelie), am Kopf (Turmschädel), an den Augen (rudimentäre Lider, Mikrophthalmus, defekte Skleren), eine allgemeine Reduktion der Körpergröße. LANDAUER kommt zu dem Schluß, daß, wie beim Krüperhuhn so auch bei den genannten humanen Leiden (gemeint sind Chondrodystrophie, Osteogenesis imperfecta, Dysostosis cleidocranialis usw., Ref.), die betreffenden Gene eine spezifische Wirkung auf die Entwicklungsgeschwindigkeiten im Organismus ausüben und infolgedessen weitab voneinander liegende morphologische Strukturen beeinflussen können, ohne Rücksicht auf ihre entwicklungsgeschichtliche Herkunft“ (NACHTSHEIM 1940). Nach NACHTSHEIM „bestätigen Beobachtungen am Säugetier die Anschauung LANDAUERS“. Er nennt hier die erbliche Kurzschwanzigkeit bzw. Schwanzlosigkeit der Maus als sekundäres Symptom bei Entwicklungsstörungen des Neuralrohres und der Chordamesodermanlage. Ein völlig analoges Verhalten zeigt, wie ergänzend hinzugefügt werde, der Status dysraphicus des

Menschen (vgl. CURTIUS 1939, S. 205 und 244). Es handelt sich nämlich bei der Entwicklung der Achsenorgane um ein kompliziertes Wechselspiel zwischen den Induktionskräften des Urdarmdaches (Chordamesoderm) einerseits, der Medullarplatte andererseits (SPEMANN, vgl. auch BAUTZMANN), nicht um die isolierte elektive Einwirkung auf bestimmte Keimblätter. NACHTSHEIM nennt als weitere Mißbildungen, bei deren Entstehung entwicklungsphysiologische Einwirkungen von Ektoderm- auf Mesoderm- bzw. Mesenchymderivate anzunehmen sind,

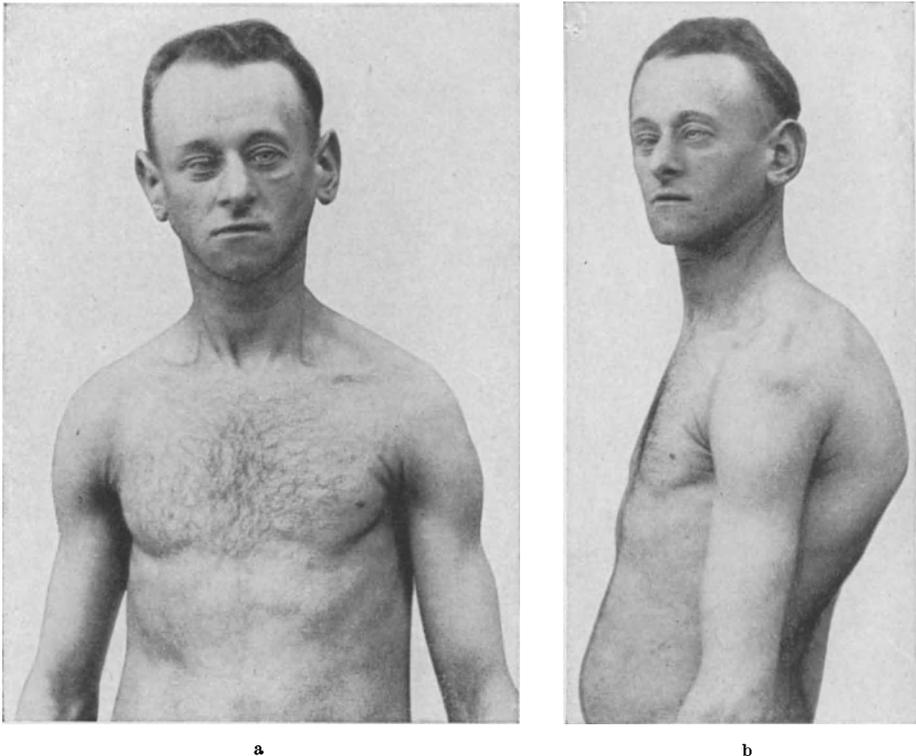


Abb. 122 a und b. Multiple Entwicklungsstörungen meso- und ektodermaler Gewebeelemente (vgl. Text und Abb. 123/124).

Spaltbildungen im Mundhöhlendach, sowie Poly-, Oligo- und Syndaktylie (vgl. hierzu auch WALTHER MÜLLER 1937).

Vom klinischen Standpunkt aus haben sich verschiedene Autoren gegen die Keimblättertheorie gewandt. So bestreiten die Führer der ophthalmologischen Vererbungsforschung FRANCESCHETTI, VOGT und WAARDENBURG übereinstimmend die Möglichkeit einer mesodermalen Bedingtheit der Linsenverlagerung beim MARFANSchen Syndrom (Arachnodaktylie) und damit auch die Auffassung desselben als einer rein mesodermalen Entwicklungsstörung (zit. nach G. RIEGER 1941). Besonders deutlich wird die Unhaltbarkeit der Mesodermtheorie an Hand der kritischen Besprechung durch GLANZMANN. Der Verfasser zeigt deutlich, daß sich WEVES Bestreben, alle nicht mesodermalen Bestandteile des Syndroms als sekundär aufzufassen, nicht halten läßt. J. BAUER (1932) und sein Schüler FRIEDBERG haben die Mesenchymtheorie der Osteopsathyrose kritisiert mit der Begründung, daß bei dem Syndrom die meisten mesenchymalen Gebilde nicht, dagegen auch Ektodermabkömmlinge ergriffen seien. J. BAUERS

These, daß es sich um einen Fall von Genkoppelung handele, ist allerdings ebenso unwahrscheinlich; viel näher liegt die Annahme, daß, wie bei vielen, ja letzten Endes allen Genen (MOHR) Pleiotropie vorliegt, d. h. die Einwirkung eines Gens auf mehrere, wie wir eben hörten, oft örtlich und entwicklungsgeschichtlich differente Teile des Organismus. So möchte ich auch die von K. H. BAUER auf „eine Konstitutionsanomalie aller mesenchymalen Gewebsderivate“ zurückgeführte relativ häufige Kombination von Turmschädel und hämolytischem Ikterus (GÄNSSLEN) eher als einen Fall von Pleiotropie auffassen und mich dabei auf die oben erwähnten (z. B. Status dysraphicus) und zahlreichen anderen entsprechenden kombinierten Erbsyndrome des Menschen berufen.

Der mehrfach erwähnten Kombination ekto- und mesodermaler Entwicklungsstörungen wird man bei genauerer Untersuchung häufiger begegnen. Lehrreich ist ein derartiger Fall BAISCHS, der Polysyndaktylie, sowie Hypoplasie von Finger- und Zehengelenken neben Anonychie und Fehlen der seitlichen Incisivi zeigte; ähnlich ist es bei der Kombination von Patellardefekt und Anonychie (nach BAISCH). Auch ein eigener Fall mit Nageldefekten zeigte neben verschiedenen anderen schweren Mißbildungen ektodermaler Gebilde solche von Mesodermabkömmlingen.

Im einzelnen fanden sich bei dem als „Vogelmensch“ in phantastischem Federkleide in Schaubuden tätigen 27jährigen leptosomen Manne von 153,7 Körpergröße (Abb. 122 bis 124) eine starke Mikrocephalie (46,7 cm Horizontalumfang), Flach- und Kurzköpfigkeit,



Abb. 123. Hochgradige Hypodontie (nie mehr als 2 Zähne besessen) bei dem Kranken von Abb. 122.



Abb. 124. Fehlen von Zehennägeln und Syndaktylie bei dem Kranken von Abb. 122, 123.

angeborene Schwachsichtigkeit (V. bds. = 2/10) mit angeborenem Augenzittern, Nachtblindheit, schiefer Sehnerveneinsatz, hochgradiger Strabismus convergens, Atrophie der Handmuskeln, starke Hypodontie (nie mehr als 2 Zähne), minimal entwickelte Mamilien, Kyphoskoliose, Hodenhypoplasie — bei normalen sekundären Geschlechtsmerkmalen —,

Syndaktylie und Aplasie bzw. Dystrophie der Finger- und Zehennägel, Kamptodaktylie (Kleinfinger), Dystopie der Radialarterien, mäßiger Schwachsinn. Ein verstorbener Bruder und die Mutter sollen ähnliche Mißbildungen gezeigt haben.

Es ließen sich noch zahlreiche derartige Beispiele kombinierter ekto- und mesodermaler Entwicklungsstörungen bzw. Systemerkrankungen beibringen, wie ein Blick auf unsere auf S. 190 u. 194 gebrachten Fälle multipler Abartungen zeigt. Unter ihnen findet sich auch ein Kranker mit ekto- neben entodermalen Fehlbildungen (S. 194). BRUGSCHS Anschauung (1922), daß „die (gedankliche, Ref.) Verquickung zweier Gewebe ungleicher Abstammung im Sinne einer pathologischen Einheit gewissermaßen immer ein Zwitterding bleibt“, kann demnach nicht mehr aufrecht erhalten werden. Im Lichte der erbbiologischen Forschung, die zahllose Fälle derartiger polytopter Genwirkung kennt (vgl. S. 32), verschwindet das scheinbar Paradoxe solcher Beobachtungen.

Auch die Hypothese der streng elektiven Abwegigkeit des *äußeren Keimblattes* im Sinne SCHAFFERS und BITTORFS hat sich in diesem Umfang nicht aufrecht erhalten lassen, wenn auch die Tatsache einer erblichen Abwegigkeit des gesamten Nervensystems durch hundertfache Einzelbeobachtungen, sowie zahlreiche, statistisch belegte Reihenuntersuchungen sichergestellt ist (vgl. S. 171 f.). Gegen eine stets isolierte Erkrankung des Ektoderms bei den Erbkrankheiten des Nervensystems spricht die relative Häufigkeit mit der Derivate anderer Keimblätter betroffen sind: das Skeletsystem beim Syringomyelie-Status dysraphicus-Komplex und den Erbataxien, die Leber bei WILSON-Pseudosklerose, Skelet und sonstige Mesenchymderivate bei Neurofibromatosis RECKLINGHAUSEN, Herz, sonstige innere Organe und Blutdrüsen bei tuberöser Sklerose, das Blutdrüsenystem bei myotonischer Dystrophie usw. Daß die von SCHAFFER behauptete einheitliche histopathologische Grundstörung aller Heredodegenerationen in Gestalt der Schwellung des Hyaloplasmas, d. h. der Ganglienzellengrundsubstanz, von anderen bedeutenden Hirnforschern (M. BIELSCHOWSKY, K. SPIELMEYER) nicht bestätigt werden konnte, sei nur in Parenthese erwähnt.

Auch die obengenannte BITTORFSche Ektodermtheorie der Tabespathogenese konnte sich nicht durchsetzen. Nachdem sie schon von H. FISCHER (1920) als unwahrscheinlich bezeichnet worden war, wiesen CURTIUS, SCHLOTTER und SCHOLZ darauf hin, daß die von BITTORF herangezogenen Merkmale „zum Teil garnicht ektodermaler Natur sind und andererseits infolge ihrer weiten Verbreitung nicht als Ausdruck einer besonderen Anlagestörung angesprochen werden können (Gesichtsasymmetrien, Prognathie, Ohrmuschelanomalien, Naevi, Angiome, Warzen, abnorme Zahnformen usw.)“. Damit soll aber der wertvollen Pionierarbeit BITTORFS in der Frage der Tabespathogenese nicht im geringsten Abbruch geschehen. Die Untersuchungen der zuletzt genannten Autoren haben vielmehr eine volle Bestätigung seiner Grundanschauung gebracht, daß zur Entwicklung der Tabes eine besondere konstitutionelle Disposition erforderlich ist.

Waren die vorstehend behandelten Keimblatttheorien, im ganzen gesehen, gut begründet, wenn auch heute in dieser Form nicht mehr aufrecht zu halten, so ist andererseits das Keimblattprinzip wiederholt in recht kritikloser Weise angewandt worden, so bei dem ja in sich schon unwahrscheinlichen „Status thymicolymphaticus“, dessen Zurückführung auf eine primäre Anlagestörung des Mesenchyms „weit entfernt von einer sicheren Begründung“ ist (C. HART 1923). Deshalb haben auch gerade Autoren, die dem Keimblattprinzip sympathisch gegenüberstehen, stets vor einer Überspannung des Gedankens gewarnt (v. PFAUNDLER 1911 und 1940, S. 681).

Schließlich ist vorsichtige Zurückhaltung in der Anwendung von Keimblatt-hypothesen noch deshalb am Platze, weil die Keimblattlehre nach berufenstem

Urteil in ihrer ursprünglichen, starr dogmatischen Fassung gar nicht mehr haltbar ist, denn „die Frage nach der Spezifität der Keimblätter hat eine negative Lösung gefunden: Es gibt keine Determinationsstufe, in der das Zellmaterial in 3 Sorten geschieden wird, von denen die eine nur Epidermis, Sinnesorgane und Nervensystem, die zweite nur Muskulatur, Niere, Chorda und Leibeshöhle-epithel und die dritte nur Darm und seine Anhänge liefern kann. Aus dem Material der Zellen differenzieren sich die Organe direkt“. „Die Tatsachen, welche die deskriptive Embryologie und die geschilderten Experimente ermittelt haben, scheinen es notwendig zu machen, die Keimblätter als Einheiten aufzugeben und sie in einzelne Organanlagen aufzulösen.“ Da die Keimblätter „nicht spezifisch bezüglich ihrer Organbildungspotenzen sind, häufig eine heterogene Zusammensetzung aufweisen, und die in der Phylogenie gebotene Stütze recht hypothetisch ist, ist es sehr ratsam, sie nur als topographische Begriffe zu verwenden“, wenn es auch möglich erscheint, „die Homologie der ‚Keimblätter im allgemeinen‘ auf Grund der ihren Anlagen in der späten Blastula eigenen Gastrulationspotenzen durchzuführen“ (O. MANGOLD 1925).

Nach all diesen entwicklungsgeschichtlichen, genealogischen, anatomischen und klinischen Tatsachen muß zusammenfassend *festgestellt werden, daß die Keimblatttheorien der erblichen und exogenen Systemerkrankungen nicht das gehalten haben, was man sich von ihnen versprach* und, daß es keinesfalls angängig ist, sie zum nosologischen Grundprinzip zu wählen: Ausdrücke wie „Mesenchymosen“ bzw. „Ektodermosen“ (BORCHARDT 1930) können wir heute nicht mehr als zweckmäßig bezeichnen.

β) Die Organdisposition.

Ist die Tatsache des Bestehens erblicher Systemerkrankungen allgemein anerkannt, so betreten wir jetzt ein Gebiet, das bis heute noch umstritten wird, obgleich die Bedeutung des locus minoris resistentiae schon der älteren Medizin nicht fremd war und von ihr stellenweise in den Vordergrund konstitutionspathologischen Interesses gerückt wurde. „Die Organdisposition ist ein heikles Thema, der exakten Klinik ebenso un bequem wie der zünftigen¹ Erbforschung. Es wäre aber unrichtig, den Begriff deshalb fallen zu lassen“. Diese seine Anschauung belegt BESSAU mit mehreren Beispielen aus der Kinderheilkunde. GOLDSCHIEDER schreibt 1930: „Ein noch wenig erforschtes Gebiet stellt die örtliche Konstitution von Organen und Geweben dar, die man als vorhanden annehmen und von der Konstitution des Gesamtorganismus trennen muß.“ Nach den oben wiedergegebenen Äußerungen eines führenden Entwicklungsforschers sollte man meinen, daß die Konstitutionsforschung auf die Beschaffenheit der Einzelorgane zurückgreifen müsse, wenn sie nach Faktoren innerhalb des Organismus fahndet, die eine erhöhte Krankheitsbereitschaft gegenüber pathologischen Reizen bedeuten; erwies es sich doch, wie erwähnt, als notwendig, „die Keimblätter als Einheiten aufzugeben und sie in einzelne Organanlagen aufzulösen“ (MANGOLD). Ferner wissen wir, daß die Entwicklung der Einzelorgane bzw. ihrer Bestandteile weitgehend von bestimmten, spezifischen Erbanlagen reguliert wird, wenn auch selbstverständlich nur im Zusammenhang mit dem übrigen Genom. Man denke an folgende umschriebene Erbstörungen: Fehlen oder Hypoplasie der oberen seitlichen Schneidezähne, Gabelrippen, Knorpelbrücke zwischen 6. und 7. Rippe (ROESSLE), Hypospadie, Leistenbruch, flache Hüftgelenkspanne, die auf lokaler Knochennekrose beruhende Osteochondritis dissecans, Fibulaaplasie, offenen Ductus arteriosus Botalli (autoptisch bei EZ

¹ Im Original „zukünftigen“. Wie mir Herr Prof. BESSAU auf meine Anfrage freundlichst bestätigte, handelt es sich um einen Druckfehler.

in ganz gleicher Ausprägung gefunden von SMITH), CHIARISches Netz an der thebesischen Klappe (ROESSLE), Bronchiektasien im gleichen Lungenlappen (ROESSLE), vorderen Polstar und viele andere mehr.

Auch die weitgehend fixierten zeitlichen Ablaufsverhältnisse vieler Erbkrankheiten, die in der sog. Homochronie zum Ausdruck kommen¹, sind nur durch die Einwirkung spezifischer Erbanlagen auf die Entwicklung von Organen oder Organteilen — z. B. das spinocerebellare System bei der Erbataxie — zu verstehen.

Diesen entwicklungsgeschichtlichen und erbbiologischen Tatsachen entsprechen nun auch zahlreiche klinische Beobachtungen: „Der Volksmund pflegt sich von altersher sehr richtig dahin auszusprechen, daß (nach Erkrankungen in bestimmten Organen, Ref.) eine ‚Schwäche‘ zurückgeblieben sei. Und wir setzen an Stelle dieses Wortes den voller klingenden Namen ‚Gewebsdisposition‘, oder den schon im Altertum gebräuchlichen ‚locus minoris resistentiae‘. Es ist sehr wahrscheinlich, daß diese lokale Schwäche oder Gewebsdisposition in vielen Fällen auf anatomische Veränderungen geringfügiger Art zurückzuführen ist, welche nach der erstmaligen Erkrankung in den scheinbar wieder ganz normalen Organen zurückgeblieben sind, und welche vielleicht auf mechanische Weise eine frische Erkrankung begünstigen“ (E. WIELAND 1908).

Diese *Lehre der Organdisposition*² geht also, wie wir sehen, auf älteste Zeiten zurück. In der neueren Medizin scheint nach BARTELS Darstellung erstmals WUNDERLICH im Jahre 1850 den Gedanken der (erblichen) Organdisposition geäußert zu haben, wenn er schreibt, daß nicht Krankheiten vererbt werden, „sondern nur das Organ mit allen seinen Anlagen“. Nach BALLIN haben dann MARTIUS, O. ROSENBACH, HERING, OBERSTEINER und L. ADLER Gedanken über Organdisposition ausgesprochen. Einen starken Antrieb erhielt das Gebiet aber erst durch die 1907 erschienene „Studie über Minderwertigkeit von Organen“ von A. ADLER. Die Darstellung der ADLERSchen Lehre, ihres weiteren Ausbaus und ihrer Fruchtbarkeit für die Neurosenforschung, des weiteren ihrer psychologischen Kritik (vgl. besonders H. KUNZ) gehört nicht hierher. Ich verweise auf die anregenden Ausführungen von JAHREISS, der zusammenfassend feststellt, daß „psychische und vegetative Labilität im Ausmaß ihrer neurosebildenden Kraft von der Intaktheit oder Minderwertigkeit des Erfolgsorganes entscheidend abhängig“ sind. Auch FREUD war das „somatische Entgegenkommen“ disponierter Organe bei der Neuroseentstehung wohlbekannt. In der zu Beginn des Jahrhunderts emporblühenden Konstitutionsforschung hat der Begriff der Organdisposition = Organminderwertigkeit schnell Fuß gefaßt. So sagt MARTIUS in seinem 1914 erschienenen Buch: „Krankheitsanlage ist nichts anderes wie angeborene (wir würden heute lieber sagen erbliche) oder erworbene Organschwäche“. Weiterhin hat dann besonders JULIUS BAUER in Einzeluntersuchungen, vor allem über die Entstehung des Magengeschwürs, sowie in seiner

¹ Vgl. dieses Handbuch, 3. Aufl., Bd. V/2, S. 1429.

² Von der physiologisch allen Menschen gemeinsamen Organdisposition, die darin besteht, „daß der spezifische Bau und die spezifische Funktion von Geweben die geringere Widerstandsfähigkeit gegenüber krankmachenden Einflüssen bedingen“ (ROESSLE) ist hier nicht die Rede. Hierher gehört z. B. die Beteiligung der Leber an Erkrankungen des Pankreas, der Milz, die bevorzugte Erkrankung des DOUGLASSchen Raumes usw. (vgl. dazu ROESSLE 1919). Diesen Begriff der Organdisposition hat auch v. HAYEK vor Augen, wenn er schreibt: „Bestimmte Organe und Organteile werden häufig von bestimmten Krankheiten befallen, andere nicht. Dies ist aber nicht so sehr die Folge individuell wechselnder Momente. Es ist mehr die Folge arteigener anatomischer . . . Verhältnisse, sowie der . . . Organfunktionen.“ v. HAYEK meint, der Begriff sei „zu weit gefaßt“. Demgegenüber bezieht sich der in diesem Kapitel umrissene Begriff der spezifischen Organdisposition auf umschriebene Tatbestände, die in der individuellen Beschaffenheit des Erkrankten begründet sind.

bekannten Monographie den Begriff der Organminderwertigkeit nachgeprüft und vielfach angewandt.

Bevor wir auf Kritik und theoretische Begründung des Begriffs eingehen, soll er vorläufig kurz umrissen und an einer größeren Zahl von Beispielen erläutert werden.

Organdisposition — dies Wort ist seiner größeren Unverbindlichkeit wegen vorzuziehen — bedeutet, daß ein bestimmtes Organ (eventuell auch Organsystem) oder ein Organteil auf Grund struktureller oder funktioneller Besonderheiten exogenen und endogenen Reizen (Stoffwechselforgänge, Abnutzung, Altern) gegenüber geringeren Widerstand entgegengesetzt als andere Organe. Diese erhöhte Anfälligkeit kann erblich oder erworben bzw. durch ein Gemisch beider Kräftegruppen bedingt sein. Die Anwendung des Begriffs der Organdisposition ist also stets nur zweckmäßig, wo es sich um die Charakterisierung einer besonderen Teilbeschaffenheit des Organismus gegenüber bestimmten Reizen handelt. Es ist abwegig, rein erbliche Organkrankheiten hier einzugliedern, wenn es sich dabei auch um Affektionen bestimmter Organe bzw. Organteile handelt.

Die Lehre von der Organdisposition ist deshalb konstitutionspathologisch von besonderem Interesse, weil hier ein grundsätzlich und öfters auch in Einzelheiten gleicher Mechanismus auf erblicher und exogener Grundlage festzustellen ist. So stellen kongenital- und wohl auch meist erblich-mißbildete Herzen, insbesondere Herzklappen, ebenso wie postrheumatische Klappenfehler eine erhöhte Disposition für die Ansiedlung von Erregern dar und auch der Wirkungsmechanismus erblicher und erworbener Präcancerosen dürfte weitgehend übereinstimmen.

Zunächst einige Beispiele **erworbener Organdisposition**: „Die verschiedensten Lungenentzündungen leisten der Entstehung der Lungenschwindsucht Vorschub“ (ROESSLE 1919), ebenso andere erworbene Lungenkrankheiten wie die Pneumokoniosen (STAEHELIN). Nach v. HANSEMANN wurde mehrfach an Stellen, wo durch geheilte Rippenfrakturen ein Druck auf die Lunge ausgeübt wird, die Ansiedlung einer Tuberkulose beobachtet. Ferner habe „die Beobachtung gezeigt, daß nur äußerst selten eine syphilitische Phthise, eine Pneumokoniose, eine Karnifikation der Lunge, eine chronische Lymphangitis einer sekundären Infektion mit Tuberkelbacillen entgeht“. v. HANSEMANN erwähnt weiterhin die sekundäre tuberkulöse Infektion bronchiektatischer und aktinomykotischer Lungenerkrankungen sowie die Tatsache, daß sich die Knochentuberkulose ganz besonders häufig an Traumen anschließt. Nach BAADER sind die Thomas-schlackenarbeiter wesentlich anfälliger für Pneumonien als Angehörige anderer Berufsschichten. WINKLER schildert einerseits „die bevorzugte Ablagerung kieselsäurehaltigen Staubgutes an präexistenten spezifischen Organveränderungen“, andererseits „die bevorzugte Absiedlung des wie immer in die Lunge eingedrungenen Infektionsgutes (hier schiene mir das heute verpönte Wort Material doch zweckmäßiger, Ref.) an präexistenten silikotischen Herdbildungen.“ Fibrös ausgeheilte kleine Entzündungsherde in der Lunge sollen bei Aspiration anaerober Keime aus der Mundhöhle die Entstehung der Lungengangrän durch mangelhafte Ventilation erklären (HART 1922). Auch nach E. GEISLER ist der begünstigende Einfluß früherer Lungenkrankheiten für die Staubablagerung „einwandfrei bewiesen“. „Eine Organdisposition durch mangelhafte Lüftung der Lunge infolge Verminderung der costalen Atmung ist bei der Spondylarthritis ancylopoetica geschaffen, bei welcher die Rippen- und Wirbelgelenke versteift sind, so daß die Ausdehnungsfähigkeit des Brustkorbes hochgradig herabgesetzt ist“ (ASSMANN). Nach BORCHARDT schaffen auch die rachitischen Wirbelsäulen- und Thoraxverkrümmungen durch Behinderung der Atmung einen locus minoris resistentiae „gegenüber allen schädlichen Einwirkungen“. MARX teilt mit, daß

die Beteiligung der Rippen an der Ostitis fibrosa (v. RECKLINGHAUSEN) zu schweren Veränderungen des Brustkorbes mit Atmungsbehinderung führt und dadurch eine Disposition der Lungen zu Atelektase und Pneumonie schafft. GOETTE schildert eindrucksvolle Fälle von Thoraxanomalien (PAGETSche Ostitis deformans, alte Fraktur der Brustwirbelsäule) als Ursachen von Pneumonie-disposition und bringt weitere einschlägige Beispiele aus dem Schrifttum. Es handelt sich dabei vorwiegend um die Entwicklung chronischer Pneumonien. Gleichsinnig wirken auch Pleuraschwarten (KOOPMANN, NEUGARTEN und SCHRIDDE). Das wesentliche pathogenetische Moment stellt in allen diesen Fällen die mangelhafte Entfaltbarkeit der Lungen dar, ebenso wie bei der Lokalisation mancher Säuglingspneumonien (ENGEL). Der gleiche Faktor erklärt wohl die Tatsache, daß sich Pneumonien mit Vorliebe bei Menschen mit chronisch entzündlichen Bronchialerkrankungen entwickeln. Dies fanden v. KAHLDEN sowie LINDEMANN und v. RECKLINGHAUSEN bei der chronischen Pneumonie. Von 50 Pneumonikern meiner Beobachtung litten 16 an chronisch-rezidivierenden Bronchitiden. Auf diese Weise erklärt sich nach EICKHOFF auch die Häufigkeit von Greisenpneumonien. Den disponierenden Faktor sieht er in der Altersatrophie der Bronchialschleimhaut mit Epithelabplattung, Verlust des Flimmerkleides und Vermehrung der Becherzellen, die zu vermehrter Schleimsekretion führt. Es ist einleuchtend, daß genau die gleichen Veränderungen auch bei jüngeren Menschen im Verlauf einer langjährigen Bronchitisneigung auftreten und der Pneumonieentstehung Vorschub leisten können. MELZER glaubt auf Grund von Tierversuchen, daß beim Menschen jeder fibrinösen Pneumonie eine Bronchitis vorausgehe; sie führe zur Verstopfung der Bronchien und in den so verschlossenen Kanälen seien optimale Bedingungen für die Entwicklung der Kokken und ihr Eindringen in die Bronchialschleimhaut gegeben. AUFRECHT vermutet, daß die Hustenstöße der präpneumonischen Bronchitis die Erreger in die tieferen Bronchialabschnitte hineinbefördern. Hierher gehört auch die Pneumoniedisposition in der Umgebung erworbener Bronchiektasien sowie von tuberkulösen Infiltraten (A. FRÄNKEL). LAUCHE zieht aus derartigen Beobachtungen den Schluß, daß die Tuberkulose auf dem Wege lokaler Schädigung zur unspezifisch-pneumonischen Infiltration disponiere. Eine eigene Beobachtung dieses nicht sehr häufigen Vorkommnisses — von A. FRÄNKEL 15mal auf 760 Pneumoniefälle beobachtet — sei hier angeführt:

Eduard J., 63jähriger Beamter. Eine Tochter † 2¹/₂jährig an Lungenentzündung bei Keuchhusten. Gedit 1891—1894. 23jährig „Lungenkatarrh“, 34jährig Brust- und Rückenschmerzen. 1914 eingezogen. Aus den Versorgungsakten: August 1914 „relative Mitralinsuffizienz“ (Mannsch.-Unters.-Liste). Februar 1916 (im Felde) Husten und Schüttelfrost. Deshalb in die Heimat: über den Lungen zähe Geräusche. Auswurf. Bis zur Entlassung (November 1918) im Ersatztruppenteil. Ohne Versorgung entlassen. März 1919 Heilstättenkur. Juli 1919 links Schwarte; Aussaat rechtes Ober- und Mittelfeld, links auch, aber weniger. Sputum: Tbc-Bac. +. KDB. anerkannt, EM. 100%. 1921: gute Heilungstendenz; 6 kg Gewichtszunahme; EM. 60%. 1927: Ebenso. 1929: „Chronische Bronchitis mit Lungenerweiterung“, Tuberkulose zum Stillstand gekommen. März 1933: Klagt viel Atemnot und Husten, besonders bei nebligem Wetter. Jetzt akut erkrankt mit Schüttelfrost, Schweißen, Brust- und Rückenstechen, bräunlichem Auswurf, Temperatur um 38°. Befund: mittelgroß, guter Ernährungszustand. Hochgradige Dyspnoe und Cyanose, 13 000 Leukocyten, davon 60 % Stabkernige, 20 % Segmentkernige. Urobilin und Urobilinogen +. Über der ganzen rechten Lunge Dämpfung, Bronchialatmen, mittel- und grobklässige R.G. Links A.G. verschärft, spärliche R.G. Sputum: Pneumokokken Typ III. Ekg: Vorhofflimmern. Blutdruck 125/80 mm Hg. Trotz energischer Herztherapie am 6. Krankheits-tage Exitus. Sektion: Croupöse Pleuropneumonie des rechten Unterlappens (graurote Hepatisation). Cirrhotische Phthise mit Kalkherdstreuung rechter Oberlappen und geschlossener pastenartiger Erweichung linker Oberlappen. Erweiterung beider Ventrikel, besonders des rechten. Fortgeschrittene Coronarsklerose. Reichliche Herzmuskelschwilen. Stauungsleber.

Von besonderem allgemein-pathologischem Interesse ist es, daß auch bei typischen „Allgemein-“ (den früher sog. „Konstitutions-“) Krankheiten die

Organdisposition eine maßgebende Rolle spielen kann. So schreibt H. ZONDEK (1926): „Wir verstehen ferner, wenn wir den Gesichtspunkt der lokalen Gewebsdisposition im Sinne gesteigerter oder verminderter Empfindlichkeit gegenüber den Hormonen ins Auge fassen, wie es möglich ist, daß es bei Überschwemmung des Organismus, z. B. mit Schilddrüsenstoffen, zur Entwicklung der bekannten *Teilbilder endokriner Krankheiten*, z. B. zur Bildung einer Forme fruste des Morb. Basedowii kommt. Der Hergang ist nur so zu denken, daß in solchen Fällen das Thyroxin, z. B. am Herzen, optimalen Wirkungsbedingungen begegnet, während andererseits die Gewebe im Bereiche der Augen für das Schilddrüsenhormon ungeeignete physikalisch-chemische Bedingungen darstellen. Daraus resultiert, daß das betreffende Individuum dann wohl eine Tachykardie und ein Basedowherz, nicht aber einen Exophthalmus darbietet.“ Die exakte klinische Analyse des Basedow-Herzens verdanken wir SPANG und KORTH. Sie konnten zeigen, daß fast nur solche Basedowkranken schwere Herzsymptome boten, die schon früher eine Herzschiädigung erlitten hatten. In diesem Zusammenhang sei ferner auf die unten besprochenen organdispositionellen Momente bei der Entstehung allergischer Krankheiten verwiesen (S. 168f.).

Laut OPPENHEIM wurde mehrfach in tabischen Arthropathien eine sekundäre Tuberkuloseinfektion beobachtet. Nach KÖNIGSTEIN-WERTHEIM erwerben vorzugsweise starke Raucher eine Leukoplakie im Sekundärstadium der Lues. Die syphilitische Infektion erfolgt leichter bei erworbener — oder auch angeborener — Phimose (E. WAGNER). Die Diphtherie befällt vorzugsweise Personen mit hypertrophischen Tonsillen (E. WAGNER).

Wertvolle Beispiele erworbener Organdisposition des Auges verdanken wir H. K. MÜLLER. Er erwähnt u. a. die „ganz ausgesprochene Neigung“ der infektiösen Keratitis superficialis, sich an Augen zu entwickeln, die schon eine frühere Schädigung durchgemacht haben, während das gesunde Auge meist frei bleibt. MÜLLER weist wohl als erster auf die grundsätzlich wichtige Tatsache hin, daß somit in der Paarigkeit des Auges ein wichtiges Kriterium für Beobachtungen zur Organdispositionslehre gegeben sei. Als prämorbid Schäden bei der genannten Keratitisform kommen u. a. in Frage alte Fremdkörperverletzungen, Operationsnarben (z. B. nach Katarakt), überstandene Keratitis bei Acne rosacea und eine frühere Iridocyclitis tuberculosa.

Eine besonders bedeutsame Rolle spielt die erworbene Organdisposition in Form der sog. *Präcancerose* bei der Krebsentstehung, denn „chronische entzündliche Reizungen geben an Haut und Schleimhäuten, aber auch an inneren Organen (Leber mit Cirrhose) auslösende Momente zur Entstehung von Geschwülsten, besonders Krebsen ab“ (ROESSLE 1919). Gewisse Leberkrebsen erwachsen bis zu 85% auf dem Boden einer Cirrhose (EGGEL). Auch KALK teilt mit, daß er auf laparoskopischem Wege wiederholt die Entstehung eines primären Leberkrebses auf dem Boden einer Cirrhose beobachten konnte. Bekannt ist ferner die Krebsentwicklung auf Geschwüren (Lupus, Syphilis, auf dem Ulcus cruris varicosum [K. H. BAUER]), auf Magengeschwüren, besonders solchen kallöser Art (ANSCHÜTZ und KONJETZNY), auf Röntgenschäden, auf Amputationsstümpfen (HABERLAND), auf Verbrennungs- und Verätzungs- narben, chronischen Osteomyelitisfisteln, nach cystischen Mastopathien (K. H. BAUER). Die folgenden Beispiele entnehme ich WEITZ (1936): Magenkrebs auf dem Boden alkoholischer Gastritis, Ösophaguskrebs nach peptischem Ösophagusgeschwür, Hautkrebs nach lange bestehenden Dermatosen (Psoriasis, Ekzem), Gallenblasenkrebs bei Gallensteinträgern (nach ZENKER sind Gallenblasencarcinome zu 84,5% mit Steinen kombiniert, die letzteren allein finden sich dagegen laut HAUSER nur bei rund 10% der Sektionen), Uteruscarcinom nach Narben, Fisteln, Geschwüren, infektiösen Geschwülsten, Metritiden, Endo-

metritiden. Auf die präcancerotische Bedeutung der idiopathischen Speiseröhrenerweiterung, deren Entstehung unklar ist, hat zuerst WOHLWILL aufmerksam gemacht. HOLFELDER u. a. konnten seine Befunde bestätigen. Auch auf dem Boden von Ösophagusdivertikeln können sich Carcinome entwickeln (STEFF). E. WAGNER erwähnt die Entstehung von Lungenkrebs nach früherer Pleuritis, SCHMORL nach „Narben“, Bronchiektasien, Bronchitis deformans (nach SCHWYTER¹). Um eine schärfere Fassung des Präcancerosebegriffs hat sich neuerdings HAMPERL bemüht.

Diese Beispiele erworbener Organdisposition ließen sich aus dem ganzen Gebiete der Pathologie noch leicht vermehren.

Bedeutungsvoll ist die Tatsache, daß — nach WIELAND — experimentell durch KOCHER, WATERHOUSE, BUYWID u. a. erwiesen werden konnte, „daß schon geringfügige Veränderungen der normalen Gewebsbeschaffenheit (Austrocknung, chemische Schädigung durch antiseptische Flüssigkeiten, Verhinderung der normalen Resorption, WALTHARD) genügen, um Entzündung und Eiterung zu erregen bei ganz minimalen Infektionen, die sonst, d. h. von ganz normalem Gewebe (Peritoneum) symptomlos ertragen werden“ (vgl. hierzu auch v. HANSEMANN 1912, S. 91). Auch HOCHÉ hat gefunden, daß experimentelle Traumen des Zentralnervensystems Prädilektionsstellen für die Ansiedlung von Erregern schaffen. In entsprechender Weise illustrieren Versuche von ORTH und WYSSOKOWITSCH den pathogenetischen Mechanismus der erwähnten Beziehungen zwischen erworbenen und angeborenen Klappenanomalien einerseits, sekundären Endokarditiden andererseits. Durch geringfügige künstliche Verletzungen der Herzklappen und nachfolgende Injektion von Staphylokokken erzeugten sie eine typische Endokarditis. All diese Befunde bestätigen die „ganz allgemeine“ Erfahrungstatsache, „daß ein in den Körper eingedrungener Mikroorganismus hauptsächlich da festen Fuß faßt, wo eine Herabsetzung der örtlichen Widerstandskraft besteht“ (HART 1922). Dem entsprechen auch neuere Ergebnisse der Allergieforschung. Schädigt man das Auge eines durch Injektion allergisch präparierten Tieres durch Prellungen und löst dann durch Reinjektion des Antigens einen anaphylaktischen Schock aus, so tritt dieser in Form eines Schockfragmentes am traumatisch geschädigten Auge auf (RIEHM). Somit ist die Lehre von der erworbenen Organdisposition klinisch, anatomisch und experimentell gut begründet.

Ein noch wesentlich umfangreicheres Tatsachenmaterial steht uns bezüglich der **erblichen Organdisposition** zur Verfügung. In den folgenden Beispielen kann nur ein kleiner Ausschnitt des Gebietes berücksichtigt werden. In manchen Fällen handelt es sich um Mißbildungen, deren Erblichkeit zwar wahrscheinlich, aber nicht erwiesen ist. Um die Einheitlichkeit der Darstellung durch keine zu große Zersplitterung zu gefährden, werden derartige Beobachtungen hier mit verwertet.

Wir beginnen mit einigen Beispielen aus der *Nierenpathologie*, die sich hauptsächlich auf infektiöse, aber auch andere, z. B. degenerativ-vaskuläre Prozesse beziehen. 1905 schuf BABES den Begriff der „hypogenetischen Nephritis“ zur Kennzeichnung solcher Nierenentzündungen und Schrumpfnieren, die sich auf dem Boden angeborener Fehlbildungen der Niere entwickeln. Die neueste Zusammenstellung des Schrifttums findet sich bei M. WERNER (1940), der noch folgende Verfasser einschlägiger Arbeiten nennt: JIANU und MELER, MIRONÉSCU, COPLIN, PEPPER und LUCKE, WEISS, ASK-UPMARK, PATRASSI, KIKAWA, LEWIN, FAHR. Bei den Nierenmißbildungen handelt es sich um Aplasie einer oder beider Nieren, fetale Lappung, Hypoplasie von Nierenarterien, Mißbildungen

¹ Zur Beziehung von Asbestose und Lungenkrebs vgl. WEDLER, Dtsch. med. Wschr. 1943, S. 575.

der ableitenden Harnwege usw. FAHR untersuchte weiterhin die Disposition derartiger Nierenapparate zu Pyelitis und maligner Nephrosklerose, die letztere wird in diesem Zusammenhang auch von ASK-UPMARK behandelt. Zweimal wurde familiäres Vorkommen einer hypogenetischen Nephritis beobachtet

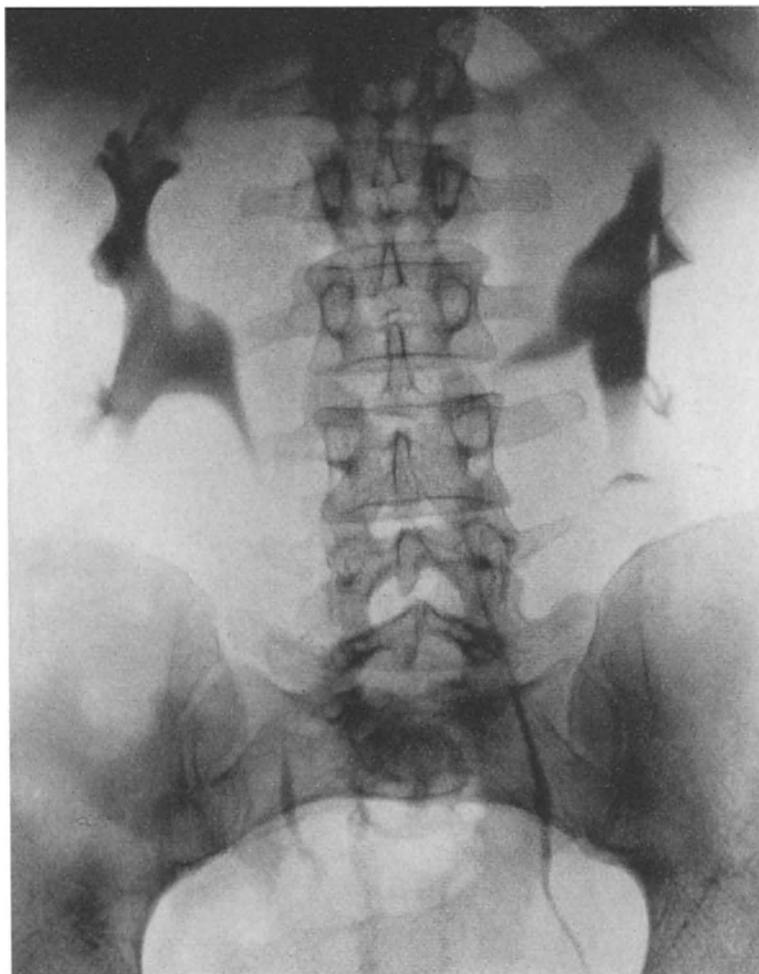


Abb. 125. 40jähriger Angestellter mit doppelseitigen Cystennieren (beiderseits zwei handbreit unter dem Rippenbogen als grobhöckeriger Tumor palpabel) und Schrumpfniere. R.R. 195/130 mm Hg. Im Ekg Hypertrophie des linken Ventrikels. Isothenurie. Bei intravenöser Füllung im rechten Nierenbeckenkelchsystem nur auffallend geringe Mengen von Kontrastmittel, im linken überhaupt kein Kontrastmittel. Bei retrograder Pyelographie starke Vergrößerung der Nierenbecken, besonders links, und Deformierungen der Nierenkelche. Geringe Albuminurie. Spina bif. occ. S₁.

(E. WEISS). Nach STRAUB erkrankten Hufeisennieren häufig an Hydronephrose, Steinbildung und Tuberkulose. Die praktisch-klinische Bedeutung derartiger Zusammenhänge zeigt eine neue Beobachtung LEIMBACHS, bei der eine durch Tonsillitis infizierte Beckenniere jahrelang als septischer Fokus wirksam war, bis durch Nephrektomie die Heilung erfolgte. Des weiteren ist hier die ausgesprochen erbliche Cystenniere zu nennen, die bekanntlich sehr häufig zu sekundären Infektionen und Schrumpfnierenleiden und damit zu vorzeitigem Tode führen kann (vgl. SUTER sowie Abb. 125).

Langjährige posttraumatische Blutungen sowie Steinbildung bei zweigeteilter, als *locus minoris resistentiae* wirksamer Langniere beschreibt W. SIEMENS und gibt einen Überblick der verschiedenen in ähnlicher Weise dispositionell bedeutsamen Nierenmißbildungen. Ein eindrucksvolles Beispiel für die erhöhte Gefährdung sehr tiefliegender Beckennieren („Wanderniere“) durch mechanische Traumen hat KÜSTNER vor kurzem mitgeteilt und die praktisch-therapeutische und prophylaktische Bedeutung der Frage erörtert. Die erhöhte Disposition von Nierenmißbildungen für die Steinbildung ist nach Angabe des Pathologen G. B. GRUBER längst bekannt. Als Beispiel diene die folgende Abbildung.

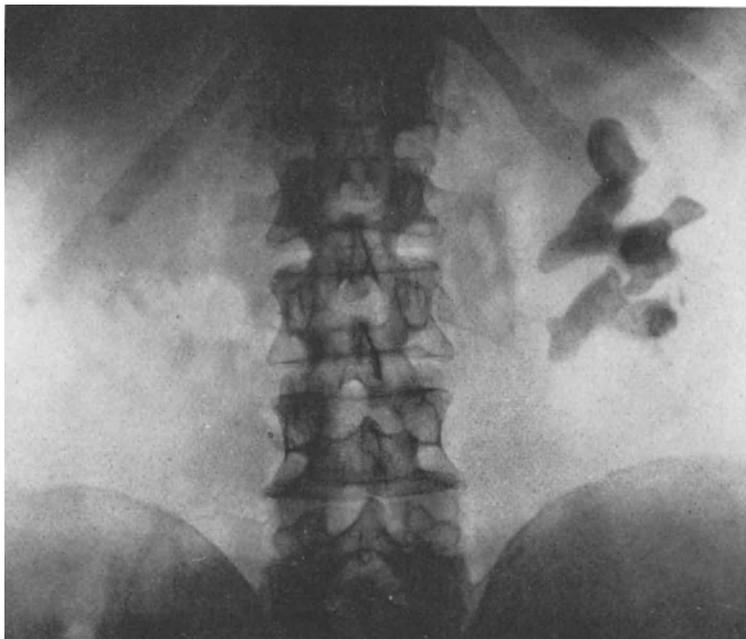


Abb. 126. 63jähriger Gastwirt. Linksseitiger Nierenbeckenausgußstein bei doppeltem Nierenbecken. Chronische Pyelonephritis mit Albuminurie und Hypertension (230/180), Farbstoffausscheidung bei eingelegtem Ureterenkatheter links vollständig fehlend, rechts stark verzögert.

Erbliche Nierenanfälligkeit beschränkt sich aber keineswegs auf derartige krasse Fälle makroskopischer Fehlbildungen. Im Gegenteil muß man annehmen, daß meist ein makroskopisches und wohl auch mikroskopisches Substrat der vorhandenen Disposition vermißt wird. Ihr Vorhandensein kommt dann in erbpathologischen Beobachtungen zum Ausdruck. Wenn man z. B. von R. STAEHELIN hört, daß er nach mehreren 100 Fällen von Scharlach ohne Nephritis eine solche bei 3 Brüdern beobachtete, die hintereinander an Scharlach erkrankten — SELMA MEYER hat in der Düsseldorfer Infektionsklinik ganz entsprechende Feststellungen gemacht —, oder wenn EICHHORST bei 3 von 4 Schwestern mit Impetigo eine Nephritis auftreten sah — die eine Schwester zeigte später nach Rachendiphtherie erneut Albuminurie —, bzw. OCHSENIUS bei 3 Geschwistern nach Windpocken, so lassen sich all diese Beobachtungen allein durch eine spezifische erbliche Disposition der Niere erklären, da vor allem die letztgenannten Infekte bekanntlich nur sehr selten zu Nephritiden führen. In gewissen Fällen mag die erbliche Veranlagung in Gemeinsamkeiten des Gefäßsystems gelegen sein, z. B. bei folgenden autoptischen Beobachtungen R. ROESSELES,

die den Verfasser an eine Organdisposition bzw. „Anfälligkeit“ der Nieren denken lassen:

1. Mutter † 80jährig, arteriosklerotische Schrumpfniere. Sohn † 55jährig, Nierentuberkulose und akute hämorrhagische Nephritis. 2. Schwester † 88jährig, arteriosklerotische Schrumpfniere. Bruder † 66jährig, chronische Bleivergiftung mit Blei-Schrumpfniere.

Für die Entlarvung einer konstitutionellen (d. h. in diesem Fall wohl meist einer erblichen) Nierendisposition kann es auch wichtig sein, wenn ein und derselbe Mensch zu verschiedenen Zeiten mit dem gleichen Organ, hier der Niere, auf Schäden reagiert. Eine entsprechende Beobachtung EICHHORSTS wurde schon oben genannt (S. 166). Hierher gehört auch der Fall von MATHES: eine Patientin mit Schwangerschaftsnierne hatte als Mädchen an orthostatischer Albuminurie gelitten. Derartige Vorkommnisse würden bei der Erhebung genauerer, objektiver Anamnesen, die die längsschnittmäßige Betrachtung eines Kranken zum Ziel haben, sicher wesentlich häufiger festgestellt werden.

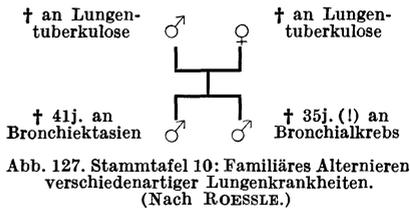
Auch die *Gynäkologie* kennt Beispiele von Organdisposition: A. MAYER erwähnt Beziehungen zwischen genitalem Infantilismus und Genitaltuberkulose, zwischen infantiler Schlingelung der Tube und Tubargravidität. Nach der Darstellung MAYERS zu schließen scheint dieser Zweig der ätiologischen Forschung in der Gynäkologie noch sehr des Ausbaus bedürftig.

Bei der erblichen Organdisposition der *Atmungsorgane* beginnen wir auch wieder mit Fehlbildungen als Schrittmachern entzündlicher Erkrankungen. Es ist eine bekannte Erscheinung, daß die sog. Waben- oder Cystenlunge bzw. die ihr nahe stehenden örtlich umschriebenen kongenitalen Bronchiektasien mit Vorliebe den Sitz sekundär entzündlicher Prozesse abgeben (MATHES-CURSCHMANN, F. H. WEISS u. a.). Wir beobachteten ebenfalls einen solchen 30jährigen Kranken, bei dem sich im Gebiet der Cysten im Oberfeld der rechten Lunge eine schwere Bronchopneumonie zur Zeit einer Grippeepidemie entwickelt hatte. Daneben bestand eine starke Kyphoskoliose. Der Pat. litt an chronischer Bronchitis und hatte früher schon 4 Pneumonien durchgemacht, über deren Lokalisation leider nichts bekannt ist. Röntgenaufnahmen bei Mutter und 4 Geschwistern ergaben keine weiteren Fälle von Wabenlunge. ROESSLE sah autopsisch bei Großmutter und Enkelin eine chronische Pneumonie auf dem Boden von Bronchiektasien des linken Oberlappens, bei der letzteren außerdem noch eine croupöse Pneumonie als Todesursache.

Die nach den genealogischen Untersuchungen zahlreicher, von K. DIEHL (1940, S. 121) sorgfältig zusammengestellter Autoren scheinbar gesicherte Rolle einer erblichen Lokaldisposition bei der Entstehung der Tuberkulose, insbesondere *Lungentuberkulose*, wird von DIEHL in der genannten Arbeit, ebenso von ROESSLE (1940) in Zweifel gestellt, wenn auch nicht geleugnet. Mit den neuerlichen tierexperimentellen Beobachtungen DIEHLS (1941) soll jedoch nach dem Urteil v. VERSCHURS auch bei der Tuberkulose „der einwandfreie Nachweis von erblichen Organdispositionen gelungen sein“ (1941). Einzelheiten müssen in den zitierten Arbeiten nachgelesen werden. E. GEISLER fand in den Familien Staublungenkranker eine auffällige Häufung sonstiger Lungenkrankheiten und vermutete deshalb, „daß eine gewisse Organminderwertigkeit der Lunge für die Entwicklung einer schweren Staublunge mit verantwortlich gemacht werden kann“. Nach GEISLER spielt bei der konstitutionellen Disposition zur Staublungenkrankheit eine „Minusvariante der Lungenbeschaffenheit“ eine größere Rolle, als die allgemeine Körperkonstitution. Daneben scheint aber nach den Untersuchungen G. LEHMANNs die Beschaffenheit der Nasenschleimhaut eine wichtige Rolle zu spielen. Es ergab sich nämlich, daß das Staubbindingvermögen der Nasenschleimhaut in außerordentlich hohem Maße individuellen Schwankungen unterliegt.

Wie bei den Nierenleiden, begegnen wir auch bei den Lungenerkrankungen einem Alternieren verschiedenartiger Krankheitsformen, so etwa in folgendem Beispiel nach ROESSLE.

ROESSLE vermutet, sicherlich mit Recht, bei den Brüdern „ein vererbliches Moment, wenn auch in zwei verschiedenen Lungenleiden“. Ähnlich hat nach der zustimmenden Darstellung K. DIEHLS „in letzter Zeit SCHWARZ eindringlich



immer wieder darauf hingewiesen, daß zwischen verschiedenen Krankheiten im Bereich des respiratorischen Tractus zweifellos innige Zusammenhänge bestehen und betont, daß nur eine zusammenfassende Betrachtungsweise in der Erkenntnis der verschiedenen Erkrankungen der oberen Luftwege weiterführen kann“. Im gleichen Sinne sprechen nach DIEHLS, KARTAGENER und ULRICHs Feststellungen einer

überdurchschnittlichen Häufigkeitsbeziehung von angeborenen Bronchiektasien und Entwicklungsstörungen bzw. Entzündungen der Nasennebenhöhlen. Damit kommen wir zu einem Punkt, der in der komplexen Organ disposition des Atmungssystems neben anderen, wie z. B. den vorher erwähnten dysontogenetischen Momenten, sicherlich eine wichtige Rolle spielt, nämlich der „anlagebedingten Schleimhautschwäche“ bzw. „Schleimhautminderwertigkeit“ oder „Schleimhautanfälligkeit“, die M. SCHWARZ kürzlich zusammenfassend behandelt hat. Sie bedingt es, daß trotz gleicher Infektionsmöglichkeiten nur ein Teil der Menschen an Mittelohrentzündungen und Tubenkatarrhen erkrankt und, daß bei diesen und ihren Verwandten „eine besondere Neigung zu Katarrhen der Schleimhaut der Luftwege, zu Anginen mit Abscessen besteht, während in der Jugend oft eine lymphatische Diathese oder ein pastöser Habitus deutlich zum Ausdruck kommt. Oft haben solche Merkmalsträger auch die ganze Leiter der Kinderkrankheiten durchlaufen, als besonderes Zeichen der Schleimhautanfälligkeit, die grundsätzlich den gesamten Respirationstrakt betrifft“ (M. SCHWARZ 1940). Dementsprechend weisen auch KARTAGENER und ULRICH im Verlauf ihrer oben erwähnten Untersuchungen darauf hin, „daß sich bei Bronchiektatikern die Schleimhäute der oberen und tieferen Abschnitte des Atmungsapparates in ihrem pathologischen Aussehen so ähneln, daß eine konstitutionell minderwertige Anlage des gesamten Systems vorliegen muß“ (nach DIEHL 1940).

Auf die persönliche und erbliche Disposition zu „Schnupfen, Husten, Halsweh, Katarrh“ weisen auch STICKER (1916) und WEITZ (1936) hin; dieser erwähnt die von seinen Schülern CAMERER und SCHLEICHER festgestellten Zwillingsbefunde. Die Verfasser fanden Katarrhneigung bei 39 EZ-Paaren 32mal konkordant, 7mal diskordant, bei 53 ZZ-Paaren dagegen 7mal konkordant und 46mal diskordant. Bei der erblichen Katarrhneigung spielen nun zweifellos nicht nur lokale sondern auch allgemeine Konstitutionsbesonderheiten eine wichtige Rolle und zwar in erster Linie das Vorhandensein einer *allergischen Diathese*.

Gerade diese ausgesprochen dominant erbliche Reaktionsbereitschaft gibt aber ein schönes Beispiel dafür, daß man auch bei Eigenschaften der Gesamtkonstitution ohne die Annahme erblicher Besonderheiten der Organbeschaffenheit nicht auskommt. Die Organwahl und Gewebswahl ist vielmehr „ausschlaggebend für das jeweils entstehende Krankheitsbild. Es dürfen Unterschiede im Grade des Antikörpergehaltes, vor allem aber in der angeborenen und erworbenen Ansprechbarkeit des Gewebes, wohl auch in der Blutzufuhr der Allergene zur Erklärung herangezogen werden. Sogar innerhalb eines Organs kann eine gewisse Gewebswahl statthaben. So kann beim Asthma die glatte Bronchiolenmuskulatur

(bronchiolospastisches Asthma), das submuköse Gefäßbindegewebe (enurtikarielles Asthma) oder der Schleimhautapparat (katarrhalisches Asthma) allein oder vorwiegend betroffen sein“ (W. BERGER 1940). Genealogisch kommt die Organdisposition in Allergiefamilien darin zum Ausdruck, daß „das Asthma bronchiale und die Migräne, aber auch Heufieber, Urticaria, QUINCKESches Ödem und Ekzem, sehr häufig in mehreren aufeinanderfolgenden Generationen einer Familie vorherrschen, so daß die zumeist begleitenden übrigen Idiosynkrasien daneben stark zurücktreten“. (E. HANHART 1940). So berichtet beispielsweise HANHART von 2 Heufiebersippen folgendes: In der ersten litten von 44 meist heufieberkranken Allergikern 16 an Bronchialasthma, in der anderen von 24 (auch vorwiegend Heufieberkranken) dagegen kein einziger. Ebenso kennt man ausgesprochene Migränesippen, Sippen mit QUINCKE-Ödem usw. Sehr eindrucksvoll kommt das in folgenden Stammtafeln zum Ausdruck.

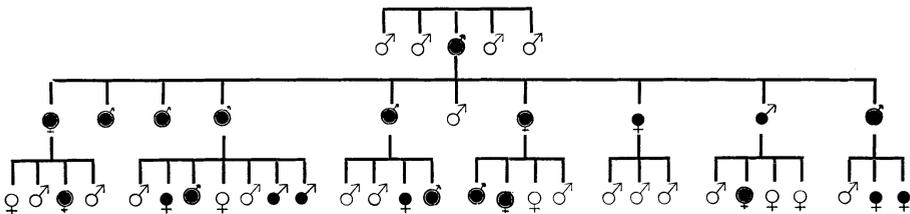


Abb. 128. Stammtafel 11: Anfälle von QUINCKESchem Ödem. (Ausschnitt.) Die mit einem Ring umzogenen 14 Personen starben im Anfall von Kehlkopfschwellung. (Nach CROWDER. AUS BAUR-FISCHER-LENZ 4. Aufl. Bd. 1.)

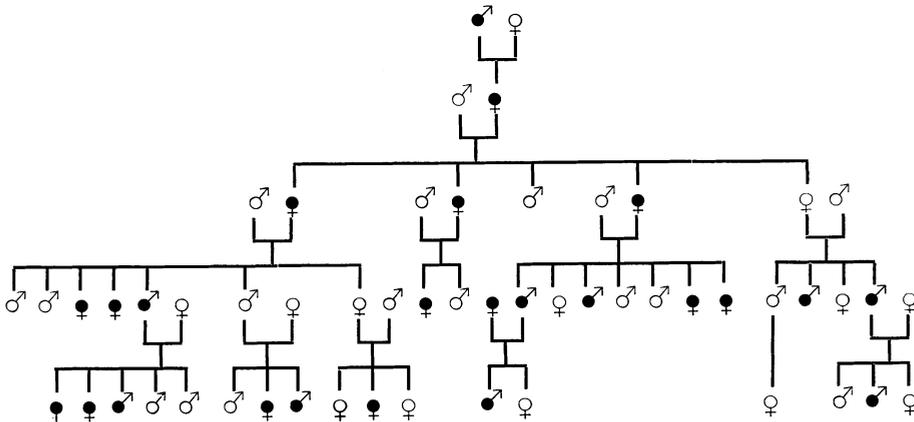


Abb. 129. Stammtafel 12: Vererbung der Migräne. Nach DÖLLKEN. (AUS BAUR-FISCHER-LENZ 4. Aufl. Bd. 1.)

Auf Grund scharfsinniger allgemein-pathologischer Deduktionen und umfangreicher Versuche kommt BLOCH zur Feststellung, daß die Ekzemd disposition in „einer besonderen individuellen Idiosynkrasie eines einzelnen Organs“ beruhe und, „daß diese Organkonstitution für die Genese der Krankheit nicht leicht zu hoch einzuschätzen“ sei.

Wenn HANSEN davor warnt, sich mit der Annahme „angeborener ‚konstitutioneller‘ Organneigung“ bei der Entstehung allergischer Reaktionen zu „beruhigen“, da öfters auf experimentellem Wege wahrscheinlich zu machen sei, „daß diese bevorzugte Reaktionsbereitschaft des symptomatologisch führenden Organs eine individuell erworbene ist“, so ist dazu einmal zu sagen, daß die

postnatale Erwerbung gewisser Funktions- oder Struktureigenschaften sehr wohl mit der Annahme einer erblich determinierten Reaktionsnorm vereinbar ist, man denke nur an die genotypische Steuerung von Immunisierungsvorgängen (HIRSSFELD). Des weiteren muß ich gestehen, daß ich mir unmöglich vorstellen kann, wie bei den 16 Asthmatikern aus der oben genannten Sippe HANHARTS, den 22 QUINCKE- bzw. den 24 Migränekranken der oben wiedergegebenen Stammtafeln die besondere Form der spezifischen Organantwort lediglich „individuell erworben“, d. h. im Sinne HANSENS rein peristatistischer Natur sein soll. Dies kann auch unmöglich angenommen werden für die von HANHART zur Illustrierung besonderer Organdisposition angeführte Sippe, „in der 2 Söhne und 3 Enkel eines vor 100 Jahren lebenden Mannes völlig gleiche Symptome, d. h. in erster Linie ein explosives Erbrechen auf gewisse, kaum dieselben Allergene enthaltenden Nahrungsstoffe (Käse, Schweinefleisch, Störfisch, Austern, Hummern, Erdbeeren, Spargel) aufweisen und zwar bei gänzlichem Freibleiben von allergischen Hauterscheinungen sowie von Asthma bronchiale; sehr auffällig ist auch, daß daneben in dieser Künstler- und Gelehrtenfamilie nur ein einziger Fall von Heufieber vorkommt“. Zahlenmäßig läßt sich die Rolle der Organdisposition bei allergischen Erkrankungen auf Grund von Zwillingstudien SPAICHS und OSTERTAGS abschätzen, aus denen v. PFAUNDLER (1940) folgende Werte für die Diskordanzhäufigkeit berechnet hat:

Tabelle 25.

	Bei EZ	Bei ZZ
Hinsichtlich Allergie überhaupt	3,7 ± 3,7%	35,7 ± 12,8%
Hinsichtlich der besonderen Allergieform . . .	32,1 ± 8,8%	69,5 ± 9,6%

Bezüglich der besonderen Allergieform sind also Umweltfaktoren von größerer Bedeutung als bezüglich der Allergosen überhaupt; aber auch für die spezielle Manifestationsform „hat somit der Genotypus die größte Bedeutung“ (v. PFAUNDLER). Sein Anteil beträgt für diesen Fall nach v. PFAUNDLERS Berechnung 78,7%.

Unter den *Kreislaufkrankungen* bieten die Endokarditiden auf dem Boden angeborener Herzfehler ein besonders lehrreiches Beispiel angeborener (und wohl meist, wenn auch oft nicht nachweisbar, erblicher) Organdisposition. Unter 24 Fällen angeborener Herzfehler, in denen die Todesursache bekannt war, handelte es sich 13mal um sekundäre Endokarditiden (W. KOCH 1936). Diese aufgepfropften, meist septischen Endocarditiden bedingen nach KOCH eine ausgesprochene Erhöhung der „Lebensbegrenzung“, wie sie durch die Mißbildung allein in diesem Ausmaße nicht gegeben wäre. Endokarditis, meist E. lenta, bei Isthmusstenose der Aorta beschrieben BAHN, FOCKEN, BODE und KNOP, BENEKE, J. M. MACKENZIE, POYNTON und SHELDON u. a. In einem Teil dieser Fälle bestanden noch weitere Herzmißbildungen wie Dextrokardie und bicuspidale Aortenklappen. Gelegentlich zeigten auch die Mitralklappen chronisch-endokarditische Veränderungen. MÜHLHAUS schildert eine Viridanssepsis auf dem Boden eines offenen Ductus Botalli (daselbst weiteres Schrifttum). Chronisch-rekurrierende Endokarditis habe ich bei einem 25jährigen Studenten, der das klassische klinische Bild eines offenen Ductus Botalli bot, ebenfalls beobachtet. Hier mögen anhangsweise auch jene Fälle erblicher, angeborener „Elephantiasis“ der Beine erwähnt werden (das sog. Trophoedem von MILROY und MEIGE, Schrifttum bei CASSIRER und HIRSCHFELD S. 394), die eine erhöhte Disposition zu Schwangerschafts- bzw. Wochenbettkomplikationen wie Schwangerschaftsniere (LYON, LANNOIS zit. bei LYON) und Thrombosen bedingen (G. BRANDT). LYON bespricht in diesem Zusammenhang die Frage der kon-

stitutionellen Disposition zur Ödembildung — auch anderer Art — und SCHADES Anschauungen über das Bestehen einer ödematösen Konstitution des Bindegewebes.

Die angeborene „Organ disposition des Herzens“ als pathogenetischen Faktor bei Leuchtgasvergiftungen behandelt H. ZONDEK und kommt zum Ergebnis, daß „zweifellos die Konstitution des Herzmuskels und der Zustand des Herzens, wie er bei Eintritt der Schädigung besteht“, den Verlauf der Erkrankung, insbesondere das Ausmaß und die Rückbildungsfähigkeit einer akuten Herzvergrößerung entscheidend beeinflusst.

Bei der erblichen Veranlagung zu *exogenen Nervenkrankheiten* können zweckmäßigerweise drei Grundbedingungen unterschieden werden (CURTIUS 1934):

1. Eine allgemeine neuropathische Konstitution.
2. Eine spezielle topische Disposition.
3. Eine extraneurale Disposition.

Die unter 1. und 3. genannten Bedingungen gehören nicht hierher; ich verweise auf mein Lehrbuch der erblichen Nervenkrankheiten (S. 26 f. und 175), sowie auf spätere Ausführungen (S. 279).

Die spezielle topische Disposition entspricht der hier behandelten Organ disposition, müssen wir uns doch darüber klar sein, daß das Nervensystem, vor allem in seinen zentralen Anteilen, ein entwicklungsgeschichtlich, morphologisch und funktionell hochkompliziertes Gebilde darstellt. Das Gehirn ist kein einheitliches Organ, sondern ein als ganzheitliches Funktionsgefüge wirkender Komplex verschiedener Organe (v. ECONOMO).

Hier sollen nur 2 Beispiele für die Mitwirkung einer umschriebenen topischen Disposition im Zentralnervensystem genannt werden, die einmal das Rückenmark, das zweite Mal das Gehirn betreffen. CURTIUS, SCHLOTTER und SCHOLZ haben gezeigt, daß bei der Entstehung der Tabes eine umschriebene Veranlagung der Hinterstränge beteiligt ist. Dies ergibt sich zunächst daraus, daß in den Familien von 101 Tabikern Paralyse und Hirnlues nicht häufiger vorkommen als in einer gleichwertigen, mit genau den gleichen Methoden untersuchten Normalbevölkerung, wie aus den beiden folgenden Tabellen hervorgeht:

Tabelle 26. Paralysehäufigkeit in der Durchschnittsbevölkerung im Vergleich mit Paralytiker- und Tabikerfamilien. (Nach CURTIUS, SCHLOTTER und SCHOLZ.)

	Anzahl	Reduzierte Bezugszahl	Häufigkeit in %	Obere Zufalls- grenze ¹
<i>Durchschnittsbevölkerungen:</i>				
D. BOETERS	1	452	0,22	1,27
BLEULER	0	644	0,00	1,13
PANSE	0	386	0,00	1,34
H. BOETERS	1	322	0,31	1,43
SCHULZ	4	244	1,64	1,59
LUXENBURGER	4	400	1,00	1,33
MAGG	1	572	0,17	1,17
BERLIT	3	1116	0,27	0,95
BRUGGER	2	500	0,40	1,23
Eigene Berliner Vergleichsbevölkerung .	5	737	0,68	1,08
	21	5373	0,39 ± 0,26	
<i>Paralytikerfamilien:</i>				
TROEGER	4	346	1,15	1,40
<i>Paralytikergeschwister:</i>				
LUXENBURGER	8	195	4,10	1,73
<i>Tabikerfamilien:</i>				
CURTIUS, SCHLOTTER und SCHOLZ	3	460	0,65	1,26

¹ D. h. die unter Zugrundelegung der Durchschnittshäufigkeit 0,39 noch zufallsmäßig zu erwartende größte Häufigkeit in der betreffenden Untersuchungsreihe.

Tabelle 27. Häufigkeit von Lues cerebrospinalis in der Durchschnittsbevölkerung im Vergleich mit Paralytiker- und Tabikerfamilien. (Nach CURTIUS, SCHLOTTER und SCHOLZ.)

	Anzahl	Reduzierte Bezugszahl	Häufigkeit in %	Obere Zufalls-grenze
<i>Durchschnittsbevölkerungen:</i>				
D. BOETERS	0	645	0,00	0,44
BLEULER	0	772	0,00	0,41
PANSE	1	410	0,24	0,53
H. BOETERS	0	386	0,00	0,55
SCHULZ	2	260	0,78	0,65
LUXENBURGER	0	416	0,00	0,53
MAGG	0	664	0,00	0,44
BERLIT	0	1439	0,00	0,33
BRUGGER	1	520	0,19	0,48
Eigene Berliner Vergleichsbevölkerung .	2	818	0,24	0,40
	6	6330	0,09 ± 0,11	
<i>Paralytikerfamilien:</i>				
TROEGER	1	370	0,27	0,56
<i>Paralytikergeschwister:</i>				
LUXENBURGER	0	216	0,00	0,70
<i>Tabikerfamilien:</i>				
CURTIUS, SCHLOTTER und SCHOLZ . . .	2	503	0,40	0,49

Im Gegensatz zu diesen stehen unsere Befunde über die Tabeshäufigkeit in den Familien der Tabesprobanden im Vergleich mit der erwähnten eigenen Durchschnittsbevölkerung:

Tabelle 28. Tabeshäufigkeit in Tabikerfamilien im Vergleich mit der Normalbevölkerung. (Nach CURTIUS, SCHLOTTER und SCHOLZ.)

	Tabikerfamilien		Familien der Vergleichsbevölkerung		Häufigkeitsdifferenz ¹ <i>P — p</i>
	Anzahl	Hundert-satz = <i>P</i>	Anzahl	Hundert-satz = <i>p</i>	
Reduzierte Bezugszahl	460	—	736	—	—
Tabisches Vollsyndrom	8	1,74	7	0,95	+ 0,79 ± 0,71
Rudimentäre Tabes	6	1,30	3	0,41	+ 0,89 ± 0,58
Sichere neuroluische Pupillen-anomalien	10	2,17	7	0,95	+ 1,22 ± 0,77
Fragliche neuroluische Pupillen-anomalien	7	1,52	8	1,09	+ 0,43 ± 0,69

Mittlere Häufigkeitsdifferenz gleich + 0,83 ± 0,34.

Es zeigt sich, daß die voll entwickelte und die rudimentäre Tabes (zusammen 3,04%) bei Blutsverwandten der Tabiker doppelt so häufig vorkommen als in der Vergleichsbevölkerung (zusammen 1,36%).

Mit diesen Befunden ist der Beweis erbracht, daß das Luesvirus in bestimmten Familien vorzugsweise örtlich umschriebene Gewebe des Zentralnervensystems befällt, entsprechend der von C. und O. VOGT für die Pathogenese der Nervenkrankheiten aufgestellten Lehre von der Pathoklise.

Ganz Entsprechendes finden wir nun auch im Gehirn und zwar besonders deutlich bei einer exogenen Erkrankung des Striatums, der *Chorea minor*. HUGHES, MEGGENDORFER, GORDON fanden in den Familien HUNTINGTON-Kranker Fälle infantiler, d. h. wohl im wesentlichen infektiöser Chorea (minor), ent-

¹ In der Tabelle sind überall die einfachen Fehler angegeben.

sprechend MANKOWSKY-CZERNY, sowie COLLIER Chorea minor in den Familien von Torsionsdystonikern. Auch ich stellte Chorea minor bei 2 von 3 Kindern eines Mannes fest, der an (luetisch mitbedingter?) Torsionsdystonie litt. Es sind auch Fälle von Torsionsdystonie bekannt, die sich im Anschluß an eine polyarthritische Chorea minor entwickelt haben (LWOFF, CORNIL und TARGOWLA). RUNGE sah Chorea minor bei einem Mädchen, deren 2 Vettern (Brüder) deutliche extrapyramidale Züge (choreatische Hyperkinese, Amimie, Mangel an Spontaneität) neben einer Muskeldystrophie aufwiesen. Die Beziehungen zwischen Chorea minor und TIC-Krankheit werden von H. OPPENHEIM, RUNGE, sowie E. STRAUS erörtert. OSTERTAG, SPIELMEYER, A. WESTPHAL haben beobachtet, daß die Eltern von WILSON-Pseudosklerosekranken an degenerativer

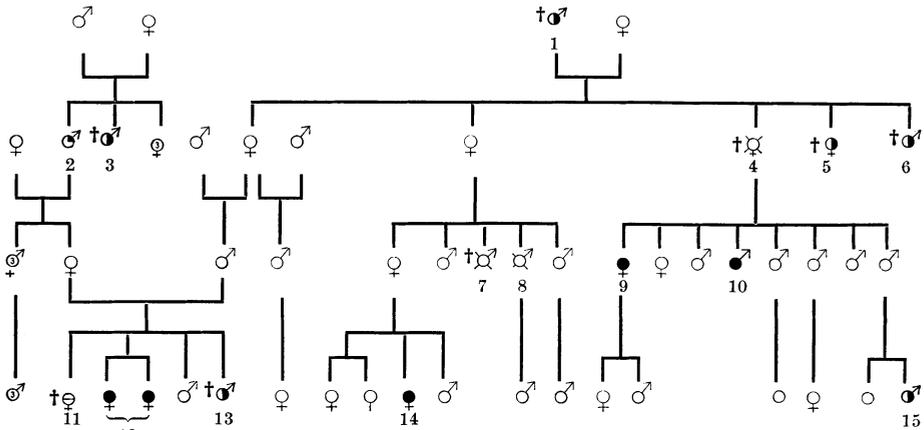


Abb. 130. Stammtafel 13: Familiäre Chorea minor.

1. † an Epilepsie. 2. Tremor. 3. † an Rückenmarksleiden. 4. Rheumatismus. 5. † an Epilepsie. 6. † an Epilepsie. 7. † an Herzleiden. 8. Gelenkrheumatismus und Herzleiden. 9. Chorea minor. 10. Chorea minor. 11. † an Meningitis. 12. Zweieiige Zwillinge, Chorea minor. 13. † an cerebraler Kinderlähmung. 14. Chorea minor. 15. Unklare Affektion des Zentralnervensystems.

oder infektiöser Chorea gelitten haben. Auch die Pseudosklerosekranken selbst scheinen eine erhöhte Anfälligkeit gegenüber der Chorea minor zu zeigen (Fälle von LÜTHY, OSTERTAG). J. BAUERS Patientin litt in der Kindheit an Chorea minor, im Alter an seniler Chorea, eine Tochter an kindlicher Chorea minor. Ebenso liegt der anatomisch untersuchte Fall F. H. LEWYS: arteriosklerotische Chorea bei einer Frau, die mit 11 Jahren eine Chorea minor durchgemacht hatte und deren Schwester an „chronischer Chorea“ litt. Eine Reihe weiterer einschlägiger Beobachtungen finden sich bei J. BAUER und KEHRER. GUTTMANN stellte in den Familien von 18 Chorea minor-Kranken „das gehäufte Vorkommen akinetischer und hyperkinetischer motorischer Syndrome“ fest und möchte zunächst „eine möglichst allgemeine Minderwertigkeit oder Anlageschwäche im Motorium bzw. bestimmten Teilen desselben“ (striopallidäres System) annehmen. Besonders bemerkenswert sind 2 seiner Fälle, in deren Familie sich eine Paralysis agitans bzw. ein postencephalitischer Parkinsonismus fanden. (Daß bei letzterem erbkonstitutionelle Faktoren ursächlich beteiligt sind, sei in Übereinstimmung mit PEUST, VILLINGER, ECKSTEIN, GÖSTA BECKER, HOLT-HUSEN und HOPMANN, LÖFFLER-MEGGENDORFER, PALITSCH, SACCHETTO, SIMONS nur in Parenthese erwähnt. Näheres in meinen Erbkrankheiten des Nervensystems.)

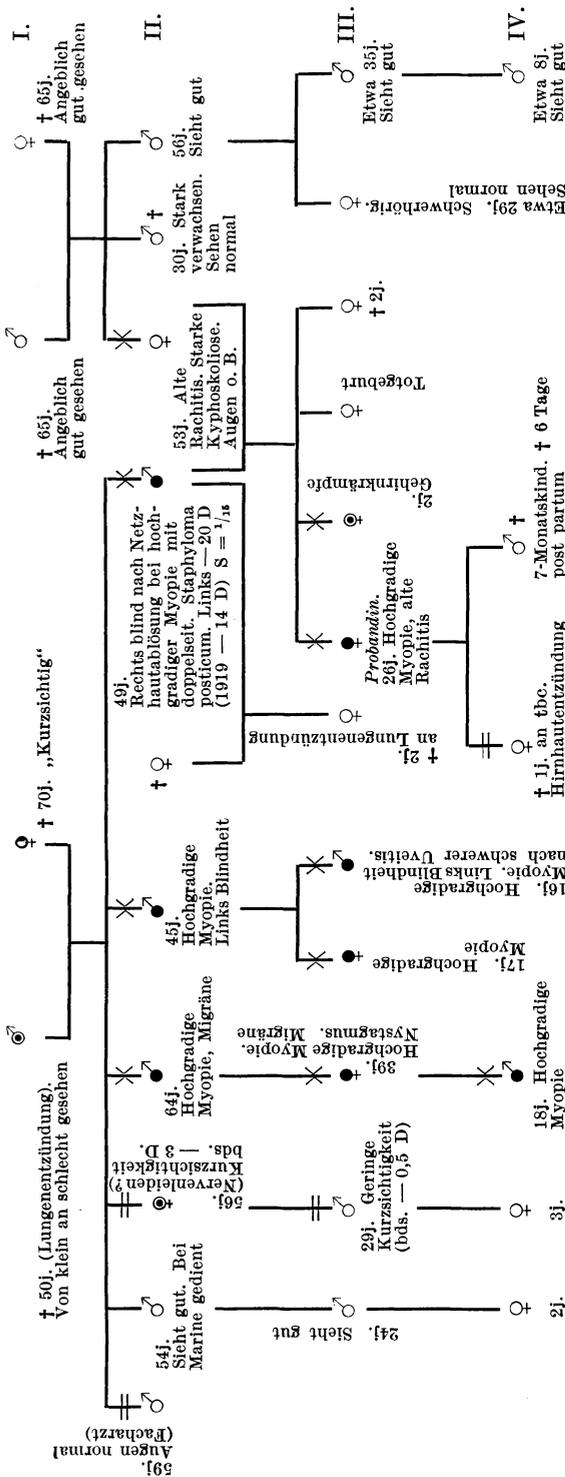


Abb. 131. Stammtafel 14: Dominante Vererbung hochgradiger Myopie. Organdisposition der myopischen Augen.

Bekannt ist weiterhin, daß Gesunde aus Chorea minor- wie auch HUNTINGTON-Familien (Status subchoreaticus) relativ häufig eine dauernde Zappeligkeit und Unruhe zeigen (vgl. GUTTMANN, PATZIG, REISCH). Die Kenntnis derartiger Bilder ist unter Umständen praktisch von großer Bedeutung. Ich fand z. B. bei den drei 14-, 13- und 9-jährigen Söhnen eines 45-jährigen Mannes mit fraglicher HUNTINGTON-Chorea und fehlenden Angaben über die Ascendenz einen deutlichen Status subchoreaticus, am stärksten beim Ältesten, am schwächsten beim Jüngsten. Dies veranlaßte mich, bei dem Vater trotz nicht ganz typischen Zustandsbildes und negativer Belastung eine HUNTINGTON-Chorea zu diagnostizieren. Die Diagnose konnte als sicher gelten, als bei dem Manne 2 Jahre später sowohl die Hyperkinese wie der Intelligenzrückgang deutliche Fortschritte gemacht hatten. Vom Erbgesundheitsgericht wurde dementsprechend die Unfruchtbarmachung beschlossen.

Daß die Chorea minor, die eine relativ seltene Komplikation der Polyarthritiden darstellt — nur 2% Erkrankte — besonders bei erblich disponierten vorkommt, auch ihre relativ häufige Familiarität (HENRY, KEHRER, GUTTMANN, SCHULZ, rund 15 eigene Beobachtungen). Als Beispiel diene die Stammtafel 13 (S. 173).

Aus all diesen vorstehenden Tatsachen ist wohl mit Sicherheit zu entnehmen, daß entsprechend den Anschauungen von J. BAUER, KEHRER, GUTTMANN u. a., eine *erbliche Anfälligkeit des striären Systems*, d. h. eine *besondere erbliche Organdisposition*, als Voraussetzung für die Entstehung einer Chorea minor anzusehen ist. Allerdings muß zugegeben werden, daß sich diese Annahme mehr auf kasuistische Einzelbeobachtungen und relativ wenige nicht eingehend untersuchte Familien stützt, im Gegensatz zu den vorher zitierten umfangreichen Reihenuntersuchungen zur Pathogenese der Tabes.

Es gibt zweifellos noch andere erbliche Anfälligkeiten umschriebener Nervengewebe, z. B. familiäre Neuritiden, familiäre Meningitiden — und zwar wie ich auch selbst beobachtete auf verschiedener bakteriologischer Grundlage — familiäre Vorderhornkrankungen. Diese sind allerdings relativ selten. Bei der amyotrophischen Lateralsklerose spielt jedenfalls eine spezifische topische Disposition keine greifbare Rolle (CURTIUS und PASS 1942). Auch an den Sinnesorganen zeigte sich die Bedeutung erblicher Organdisposition, worauf W. LÖHLEIN sowie H. K. MÜLLER in Bezug auf das Auge hingewiesen haben.

Eine gemeinsam mit der Charité-Augenklinik gemachte Beobachtung gibt die gegenüberstehende Stammtafel wieder (Abb. 131).

In dieser Sippe mit dominanter Vererbung hochgradiger Myopie (um —10 bis —20 D) durch 4 Generationen kamen mehrere einseitige Erblindungen zur Beobachtung: Einmal infolge Ablatio retinae (dieser Zusammenhang ist ja bekannt), einmal infolge schwerer Uveitis, die offenbar durch einen Faustschlag bzw. eine spätere Grippe ausgelöst worden war und ebenfalls zu einer Ablatio geführt hatte, ein drittes Mal aus unbekannter Ursache.

Hypochromie der Iris disponiert zu Präcipitaten der Descemet, Kammerwassertrübung und Katarakt (APPEL).

Am *Skeletsystem* finden wir häufig erbliche oder erblich mitbedingte Erkrankungen als Schrittmacher sekundärer entzündlicher und degenerativer Prozesse. Von verschiedenen Seiten wurde auf die wohl stets erbbedingte „kongenitale Minderwertigkeit des Hüftgelenks“ (HACKENBROCH) hingewiesen, die sich in wechselnden Formen äußern kann: in abnormer Flachheit der Pfanne, verspätetem Auftreten des Kernes der Femurepiphyse, Hypoplasie des Femurkopfes, Coxa vara usw. (FABER, HILGENREINER, KREUZ, ROHLEDERER u. a.). Diese Anomalien sind nun zunächst eine wichtige Vorbedingung für die Entstehung einer angeborenen Hüftverrenkung (FABER u. a.): Alle sog. angeborenen Luxationen haben nach K. H. BAUER eine Störung in der Ossifikation der knöchernen Gelenkbestandteile, „eine primäre Gelenkdysplasie zur Voraussetzung“. Diese Dysplasien bedeuten weiterhin ein sehr geeignetes Terrain zur Entwicklung sekundärer degenerativ-entzündlicher Veränderungen, nämlich von Osteochondritis, PERTHESScher Krankheit, Arthrosis deformans usw. (ECKHARDT, BETTMANN, FABER u. a.). Ein eindrucksvolles Beispiel dieser Art zeigt die folgende Familie (Stammtafel 15).

Aber auch andere angeborene Skeletabwegigkeiten erhöhen die Disposition ihrer Träger zum Erwerb von Arthritiden und Arthrosen. STÖREN fand z. B. in einer 10kindrigen Familie bei Vater und 4 Kindern chronische Polyarthrititis, ein Erkrankter litt an einem angeborenen Hüftleiden (wahrscheinlich Verrenkung); sämtliche Arthritiker hatten eine Brachyphalangie und Klinodaktylie. Auch in der oben abgebildeten Familie BETTMANNs zeigten „fast alle Erwachsenen“ Erscheinungen von Kurzfingerigkeit bzw. Kurzzebigkeit. KIRSTEN beobachtete Osteochondritis deformans coxae juvenilis bei 2 Schwestern mit kongenitaler Patellarluxation. An der Bonner Poliklinik (Prof. SIEBECK) beobachteten wir eine von HANGARTER (1931) beschriebene Familie, in der neben

zahlreichen chronischen Arthritiden und Arthrosen mehrere Exostotiker, Fälle umschriebener Knochenatrophie und 1 Fall von SCHLATTERScher Apophysitis tibiae vorkamen. 1932 untersuchte ich eingehend, auch röntgenologisch, 21 Blutsverwandte eines 25jährigen Mannes mit schwerer chronisch-rezidivierender ankylosierender Polyarthrititis, der ebenso wie 8 weitere Verwandte an schweren Platt-Knickfüßen mit eigenartiger, familientypischer Exostose des Navikulare litt. In der Familie ist ein weiterer Fall von chronisch-rezidivierender Polyarthrititis und ein solcher von KÖHLERScher Navikularatrophie. Diese, sowie die SCHLATTERSche und die PERTHESsche Krankheit, ferner die Osteochondritis dissecans des Kniegelenks, die „Apophysitis calcanei“ und verschiedene weitere Einzelformen bilden die Gruppe der Osteochondropathien (Näheres bei K. H. BAUER

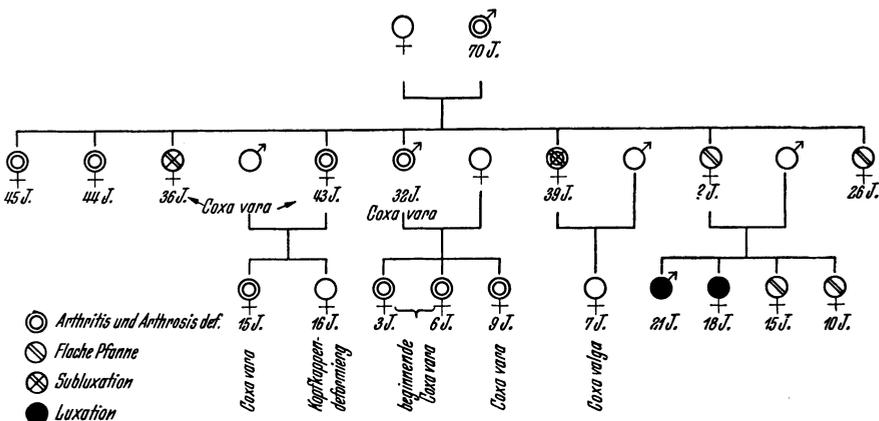


Abb. 132. Stammtafel 15: Disposition zu arthrotischen und arthritischen Veränderungen in einer Familie mit voll manifester und rudimentärer Hüftluxation. (Nach BETTMANN aus BAUR-FISCHER-LENZ, 5. Aufl., Bd. I/2.)

und W. BODE 1940) und entstehen alle auf dem Boden einer abnormen Knochen-Knorpelanlage. Erbliche Momente spielen bei der PERTHESschen Krankheit, der Osteochondritis dissecans, der SCHLATTERSchen Krankheit, in geringerem Maße auch der KÖHLERSchen Navikularatrophie und wohl auch bei anderen Osteochondropathien eine Rolle (Näheres bei K. H. BAUER und W. BODE 1940, S. 229). 1937 hat auch CLAUSSEN auf die Häufigkeit schwerer Plattfüße bei Arthritikern hingewiesen, in denen er ein „Zeichen allgemeiner Mesenchym-minderwertigkeit“ erblickt, was mir auf Grund der eingehenden früheren Erörterungen (S. 154f.) unwahrscheinlich ist. Schließlich hat dann HANGARTER (1939) bei seinen Erbstudien in 20 Arthritikerfamilien „dem Zustand des Stützgewebes besondere Aufmerksamkeit gewidmet“ und die starke Verbreitung von Hallux valgus und Platt-Knickfüßen, sowie anderweitigen Skeletanomalien festgestellt. Da die Angaben jedoch recht ungenau sind (z. B. „abnorme Stellung der Gliedmaßen und Knochen, fehlerhafte Kieferbildung“) und Zahlenangaben fehlen, kann mit diesen Befunden nicht viel angefangen werden.

Eine große organidispositionelle Bedeutung, die besonders bei der Analyse von Unfällen berücksichtigt werden muß, besitzen Fehlbildungen der Wirbelsäule (UEBERMUTH). Gleichsinnige Beobachtungen stammen von ASTROW, SEIN, RYZOW, RIZZACASA (alle zit. bei CURTIUS 1939). Diese Fehlbildungen gehören fast stets in das Gebiet des Status dysraphicus, der auch zu zahlreichen anderen Erkrankungen disponiert. (Näheres bei CURTIUS 1939).

Entsprechend der allgemeinen Feststellung auf S. 166 bilden nun grob-makroskopische oder auch mikroskopische Formvarianten keineswegs das alleinige Substrat einer Organ- bzw. Systemdisposition des Skeletes, sondern es

gibt noch andere, vielleicht chemische Momente, die jenen „dunklen Lokalisationsfaktor“ darstellen können, von dem BLOCH 1928 gesprochen hat. So müssen z. B. Beobachtungen verstanden werden, wie sie CURTIUS, SCHLOTTER und SCHOLZ hinsichtlich der Pathogenese der tabischen Arthropathie gemacht haben. Es ergab sich, daß die persönliche oder auch die Familiengeschichte bei diesen Kranken häufig eine besondere arthritische Disposition aufdeckt, die wohl im wesentlichen dafür verantwortlich zu machen ist, daß die Komplikation nur bei 15% aller Tabiker auftritt. Auch RISAK u. a. hatten auf derartige Zusammenhänge hingewiesen (Näheres bei CURTIUS, SCHLOTTER und SCHOLZ, S. 194).

Beispiele für diese Befunde bieten folgende Stammtafeln 133 und 134.

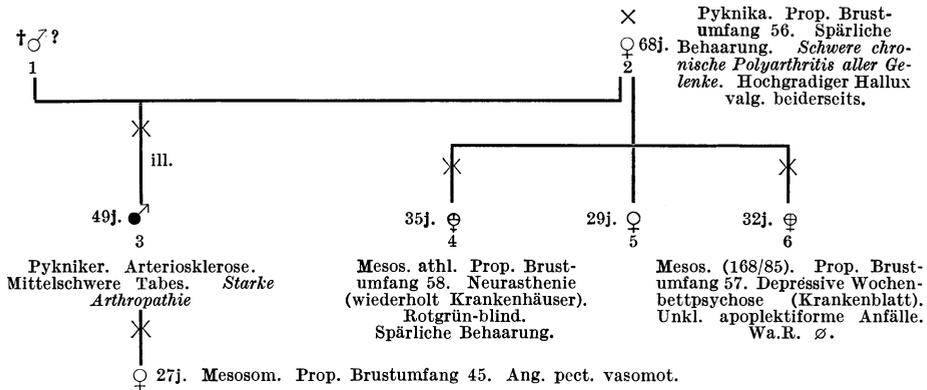


Abb. 133. Stammtafel 16. Erbliche Gelenkdisposition bei tabischer Arthropathie. (Nach CURTIUS, SCHLOTTER und SCHOLZ.)

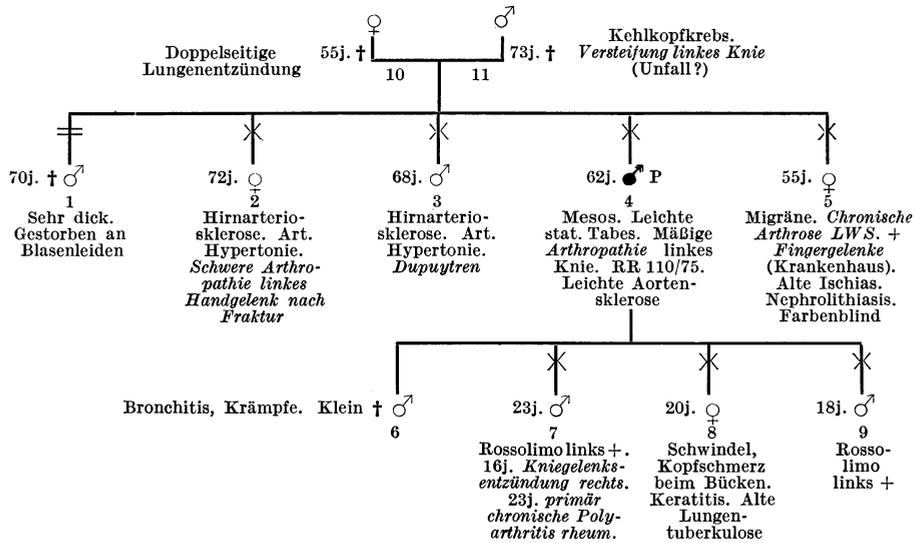


Abb. 134. Stammtafel 17. Erbliche Gelenkdisposition bei tabischer Arthropathie. (Nach CURTIUS, SCHLOTTER und SCHOLZ.)

Als letztes Beispiel dieses Abschnittes soll die erbliche Lokaldisposition zur Entstehung bösartiger Neubildungen, vor allem des *Krebses* dienen.

Ganz entsprechend den oben (S. 163) vermerkten Fällen exogener Prä-cancerosen kennen wir die Krebsbildung auf dem Boden erblicher Gewebs-

störungen. Diese „erblichen Präcancerosen“ hat vor kurzem K. H. BAUER eingehend behandelt (1940, S. 1140f). Hierher gehört unter anderen die Polyposis intestini, die in einem hohen Prozentsatz aller Fälle zur malignen Entartung führt¹.

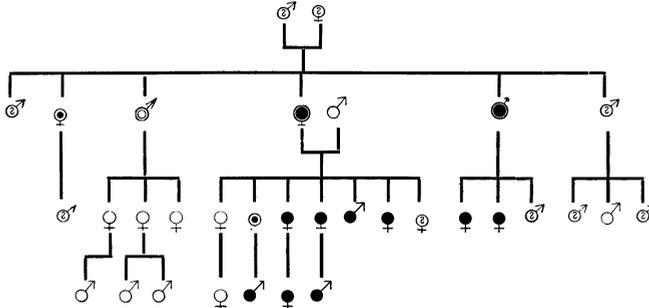


Abb. 135. Stammtafel 18. Polyposis intestini nach JÜNGLING und HÜCHTEMANN. Die mit einem Ring umgebenen Polyposisträger leiden auch an Mastdarmkrebs. (Aus BAUR-FISCHER-LENZ, 4. Aufl.)

Weiteres einschlägiges Schrifttum findet sich bei K. H. BAUER. Nach SCHMIEDEN und WESTHUES, sowie KENNEDY und WEBER sollen 60% aller Dickdarmkrebs auf dem Boden einer Polyposis entstehen. Nach SCHMIEDEN beruht der Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen in der örtlichen Zellmißbildung, die eine umschriebene Disposition zur Tumorbildung schafft. „Diese präcanceröse Gewebsanaplasie führt über adenomatöse Zwischenstufen unter dem Einfluß chronischer Reize zu maligner Entartung“. Es handelt sich um eine monomer dominante „Vererbung minderwertigen Gewebes, das durch die Einwirkung körpereigener innerer Faktoren zur Krebsbildung führt“ (K. H. BAUER 1940).

Eine weitere, ausgesprochen erbliche Präcancerose ist das Xeroderma pigmentosum, bei dem es unter der Einwirkung physiologischer Sonnenbelichtung zur Bildung von Hautkrebs kommt (Näheres bei K. H. BAUER). Auch hier handelt es sich nach K. H. BAUER „um die Vererbung minderwertigen Gewebes, das erst auf den äußeren Reiz der Belichtung mit maligner Entartung reagiert“. Nach K. H. BAUER gehören ferner die Cystennieren zu den erblichen Präcancerosen. Nach A. MEYER disponiert der infantile Genitalapparat der Frau zur Krebsentwicklung. FRANKL kommt an Hand eines großen Krankenguts zum Ergebnis:

„Es steht nach den Angaben aller Statistik treibenden Autoren wie auch nach meinem Material fest, daß im myomkranken Uterus ein Carcinom öfters vorkommt, als im nicht myomkranken.“

Die Entwicklung von Carcinomen auf dem Boden angeborener Bronchiektasien hat KARTAGENER wiederholt beobachtet; hier sei nochmals auf die oben zitierte Beobachtung ROESSLES verwiesen (S. 168). Sehr interessante Beobachtungen über die Beziehungen von Lungenmißbildungen und Bronchialkrebs verdanken wir M. SCHWYTER, einem Schüler R. ROESSLES. Der Verfasser betont mit Recht, daß es sich um kein allzu seltenes Vorkommnis handeln könne, da es bei relativ kleinem Sektionsgut (BASEL) 6mal im Verlauf von 3 Jahren beobachtet wurde; in der Arbeit weiteres Schrifttum.

Eingehende Familienuntersuchungen zur Frage der erblichen Organdisposition führten auf meine Veranlassung SCHNORBUSCH und KUJATH bei jugendlichen

¹ In Parenthese sei erwähnt, daß die Polyposis nach Schrifttumsangaben und eigenen Beobachtungen auch eine Disposition zur Colitisentstehung schafft. Über die Organdisposition zur Colitis berichten auf Grund weiterer Tatsachen unter anderem MURRAY sowie GROSSFELD (bei letzterem besonderer Hinweis auf die Erblichkeit dieser Disposition).

Krebskranken durch und zeigten die hohe Bedeutung dieses Prinzips. Eine der hierbei gewonnenen Stammtafeln möge dies verdeutlichen:

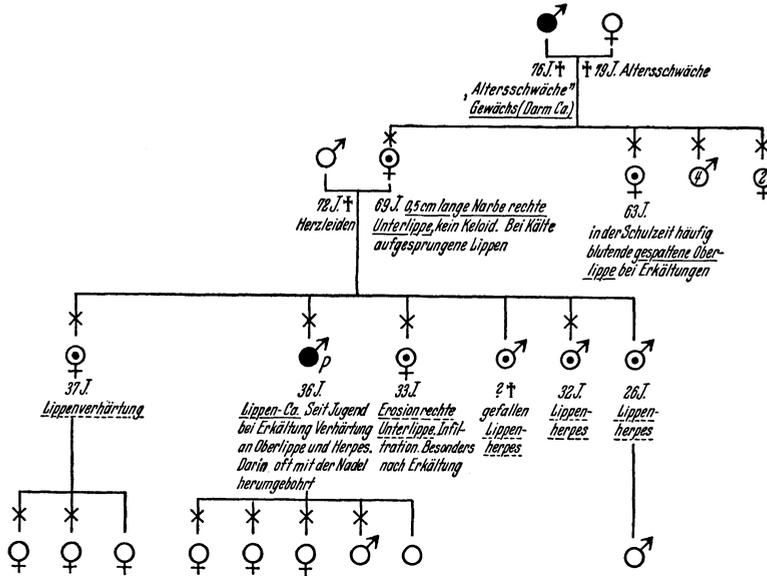


Abb. 136. Stammtafel 19. Erbliche Organdisposition bei Lippenkrebs.

Die erbliche Organdisposition ist auch bei dem in der menschlichen Pathologie viel selteneren *Sarkom* wirksam. So zeigen die erblichen Ekchondrome nach K. H. BAUER ziemlich häufig sarkomatöse Entartung. Bei einer von 3 Schwestern mit Lipodystrophie und multiplen Knochencysten stellte VAN LEEUWEN die Entwicklung eines Knochensarkoms fest. WISSING sah auf dem Boden der Osteodystrophia fibrosa (PAGET) ein Sarkom entstehen, ebenso LOOSER. Die Ätiologie der PAGET-Erkrankung ist allerdings noch unklar.

Die erblich bedingte Organdisposition zu malignen Tumoren ergibt sich weiterhin besonders eindrucksvoll aus der Tierpathologie. Auf die unterschiedliche Disposition verschiedener Tierarten zu besonderen Tumorformen sei nur kurz hingewiesen (vgl. KRÖNING 1940, S. 1081f.). Als Beispiel für das Bestehen einer erblich bedingten Organdisposition bei Tieren führt K. H. BAUER die Versuchsergebnisse von Miss LYNCH an. Sie erzielte mit dem gleichen cancerogenen Stoff (Dibenzanthracen) im Mäusestamm Bagg a 89,1% im Stamm Yellow dagegen nur 33,3% Lungentumoren.

Nach den zahlreichen vorstehenden Beispielen und ihrer gleichsinnigen Interpretation durch die verschiedensten Autoren kann wohl kein Zweifel daran bestehen, daß es tatsächlich eine erworbene und eine erbliche Organdisposition gibt und daß beide bei der Entstehung von Krankheiten recht häufig eine maßgebende Rolle spielen.

Es soll nun abschließend versucht werden, etwas tiefer in das Wesen der **Organdisposition**, als einer für die Konstitutionslehre so bedeutungsvollen Erscheinung einzudringen.

In einem früheren Abschnitt ist bereits die Frage nach der Zusammensetzung der Gesamtkonstitution aus Einzelementen, den Partialkonstitutionen besprochen worden (S. 17f.). Sie hängt naturgemäß eng mit dem Begriff der Organdisposition zusammen. Für HIS deckten sich die Begriffe Partial- und Organkonstitution und auch MARTIUS hat betont, daß jedes Organ

seine besondere Verfassung in sich trage. Dementsprechend forderte HUECK die konstitutionsbiologische Erfassung von Teilsystemen, z. B. des Stützsystems, bevor man an die Charakterisierung der Gesamtkonstitution herantrete. Wenn auch oben der relative Wert einer isolierenden Konstitutionsforschung betont wurde, so kamen wir doch, in Übereinstimmung mit den genannten Autoren, zum Ergebnis, daß tatsächlich nur auf diesem analytischen Wege eine Erweiterung unserer Erkenntnisse zu erwarten ist. Die scheinbar zwischen Partial- und Gesamtkonstitution bestehende Kluft wird weitgehend überbrückt, wenn wir uns einer wichtigen Tatsache erinnern, die E. WAGNER schon 1888 sehr treffend zum Ausdruck gebracht hat: „Die Schwäche oder Stärke einzelner Organe bedingt je nach der Dignität des Organs auch die Untüchtigkeit oder Tüchtigkeit des ganzen Organismus.“ Die Frage, ob sich der Begriff der Partialkonstitution mit dem der Organdisposition decke, ist zu verneinen und zwar auf Grund der gleichen Überlegungen, die bei der Besprechung des Verhältnisses von Konstitution des Gesamtorganismus und Disposition angestellt wurden (vgl. S. 22). Aus jenen Darlegungen ging auch deutlich hervor, daß das Wort Disposition sowohl im Sinne einer Bereitschaft des Gesamtorganismus wie einzelner seiner Teile gebraucht wird. Damit ergibt sich also die Berechtigung und Notwendigkeit, den Begriff der Organdisposition in dem oben (S. 161) erläuterten Sinne im Rahmen unserer allgemeinen Vorstellungen über den Konstitutionsaufbau des Menschen beizubehalten.

Auch bei der Frage nach dem *Wesen der Organdisposition* können wir an früher Gesagtes anknüpfen. Wie eine bestimmte Gesamtdisposition mehr auf morphologischen oder auf *funktionellen Besonderheiten* beruhen kann, so gilt dies auch für eine umschriebene Anfälligkeit bestimmter Gewebe und Organe. „Daß die mehr oder minder große Erregbarkeit der Organe . . . individuell“ sehr variiert, hat KREHL hervorgehoben, um freilich an anderer Stelle zu bekennen:

„Aber die Schwankungen des Organgeschehens am Einzelnen, ihre Verschiedenheiten bei den verschiedenen Menschen kennen wir kaum. Wir müßten sie aber viel genauer erfahren, wollen wir die individuelle Krankheitsgestalt verstehen“ (1929).

Auch E. WAGNER hatte bereits betont:

„Der physiologische Nachweis der Stärke oder Schwäche eines Organs oder Gewebes läßt sich, soweit nicht die Anatomie die Basis ist, nur in wenigen Fällen direkt nachweisen, in anderen mit mehr oder weniger Sicherheit erschließen.“

Nach E. FRANK sind abnorme Reaktionen und Reaktionsbereitschaften vegetativ innervierter Organe nicht nur auf eine Dauererregung oder Übererregbarkeit nervöser Zentren zurückzuführen, vielmehr bedeuten sie auch „ein Stigma von abnormer Organempfindlichkeit“. In diesen und ähnlichen Feststellungen erblickt JAHREIS mit Recht eine klinisch-physiologische Bestätigung der Organminderwertigkeitslehre. Auch W. R. HESS stellte bei seinen bekannten Forschungen über die Physiologie des vegetativen Nervensystems fest:

„Es ist eine Eigentümlichkeit vieler biologisch aktiver Substanzen, daß ihre Wirkungen an einzelnen Organen oder Organgruppen besonders intensiv zum Ausdruck kommen. Es bestehen im Rahmen einer nur schwach getönten Allgemeinwirkung spezifische Organempfindlichkeiten“¹.

Hierher gehört auch die Angabe RICKERS, „daß sich die innervierte Strombahn sehr vieler, aller Organe organspezifisch auf physiologische Reizung verhält, daß ihre Erregungsformen organspezifisch sind“. Daß diese Verhältnisse für die Organdisposition bedeutungsvoll sein können, dürfte ohne weiteres einleuchten.

Hier möge anhangsweise kurz darauf hingewiesen werden, daß sich auch die experimentelle Mikrobiologie der Grenzen der bakteriologischen Dispositionsforschung bewußt ist und ohne die Anerkennung eines im erkrankten Makro-

¹ Vgl. auch die Angaben auf S. 208 und 210 über lokale vegetative Erregbarkeitssteigerung bestimmter Organe.

organismus gelegenen *Locus minoris resistentiae* nicht auskommt (M. HAHN 1929, S. 736/737 usw.). In dem gleichen Handbuch (KOLLE-UHLENHUTH) äußern sich auch BRAUN-HOFMEIER-v. HOLZHAUSEN durchaus gleichsinnig: „Daß es beim Menschen sowohl eine angeborene Minderwertigkeit als auch eine angeborene Widerstandsfähigkeit verschiedener Organe und dadurch bedingte herabgesetzte oder gesteigerte Resistenz gegenüber Infektionserregern gibt, soll nicht bezweifelt werden.“

Etwas greifbarer als die vorerwähnten physiologischen sind unsere morphologischen Vorstellungen über Substrat und Wesen der Organdisposition. Für die oben (S. 160, Anm. 2) kurz erwähnten normalen Organdispositionen dürften Besonderheiten der lokalen Kreislaufverhältnisse von maßgebender Bedeutung sein. Beispielsweise seien die bekannten angioarchitektonischen Gehirnstudien R. A. PFEIFFERS erwähnt, von denen RICKER schreibt, daß sie „eine so unfaßbare, für das Organ und seine Teile (Rindenregion, Kerne) in weitem Maße spezifische Komplikation des Strombahnbaues“ enthüllt hätten. Man darf vermuten, daß auch die uns hier beschäftigende pathologische Organdisposition häufig mit umschriebenen Gefäßvarianten zusammenhängt. So verweist SCHINDLER auf Befunde v. HANSEMANNs, nämlich Hypoplasien lokaler Gefäßgebiete in den Nieren, Nebennieren und in der Milz. Würden solche Menschen luisch infiziert, so ließe sich nach SCHINDLER die Entstehung einer umschriebenen Organsyphilis durch die besondere Disposition konstitutionell (d. h. in diesem Fall wohl erblich) minderwertiger Organe erklären. v. HANSEMANN selbst hatte den Gedanken geäußert, daß Unterentwicklung einer Organarterie zu Hypoplasie und damit zur Entstehung eines *Locus minoris resistentiae* führe (nach HART 1923). HARTs Gedanke, daß die oben erwähnten hypogenetischen Nephritiden mit derartigen Gefäßanomalien in Zusammenhang stehen, hat viel Wahrscheinlichkeit für sich. Auch ASKANAZY vermutet als eine Ursache der relativ häufigen Ansiedlung von Tuberkelbacillen in Kropfknoten Besonderheiten der lokalen Kreislaufverhältnisse. Sehr interessant sind Untersuchungen von W. KOCH und LIN über die relativ häufigen Hypoplasien im Gebiet der Coronargefäße und ihre Bedeutung für Entstehung und individuelle Gestaltung des klinischen Bildes der Coronarsklerose (vgl. W. KOCH 1936). Hier ist nochmals auf die oben erwähnte ausgesprochen erbliche Bevorzugung bestimmter Organgefäßgebiete von der Arteriosklerose hinzuweisen (Näheres bei WEITZ 1936, S. 44f.; sowie bei L. BURKHARDT 1939), die zweifellos organdispositionell eine erhebliche Bedeutung besitzt, z. B. bei der besonderen Reaktionsform von Cerebral-Sklerotikern auf Kopftraumen.

Sicherlich sind aber noch zahlreiche andere, nichtvaskuläre Momente bei der Entstehung morphologischer Organdispositionen wirksam. Hier ist besonders die allgemeine Neigung mißbildeter Gewebe zur Entwicklung degenerativer und entzündlicher Prozesse zu erwähnen, auf die neuerdings wieder C. HEJL nachdrücklich hingewiesen hat. Ganz Entsprechendes gilt für erworbene Gewebsveränderungen, z. B. durch Einwirkung chemischer, parasitärer oder mechanischer Schäden, als Mutterboden neuer Infektionen (WIELAND) oder neoplastischer Vorgänge.

Schon im normalen Aufbau bestimmter Gewebe kann die Ursache für eine bestimmte Organdisposition gelegen sein. Dies erwähnt z. B. ASKANAZY bezüglich der vorzugsweisen Ansiedlung von Tuberkelbacillen in den Knochenepiphysen. Das gleiche, hier auf eine „physiologische Organdisposition“ (vgl. S. 160, Anm. 2) angewandte Prinzip muß selbstverständlich auch bei den uns hier beschäftigenden pathologischen Organdispositionen berücksichtigt werden.

Als weiteres Erklärungsprinzip solcher degenerativer Organveränderungen, die weder mit Hilfe geläufiger physiologischer Vorstellungen (z. B. Kreislauf-

verhältnisse) noch auf morphologischem Wege erklärbar scheinen, hat man schließlich den unklar-vitalistischen Begriff der „mangelnden Lebensenergie“ herangezogen, für den GOWERS den Namen *Abiotrophie* eingeführt hat. BORCHARDT meint, daß meist „die erbliche Organschwäche als das wesentlichste Kennzeichen der Abiotrophie anzusehen“ sei. Der Begriff verliert jedoch seinen ursprünglichen Sinn, wenn er auf alle möglichen Erkrankungen angewandt wird wie z. B. auf Diabetes, Lebercirrhose, Arthrosis deformans, progressive labyrinthäre Schwerhörigkeit, Star (J. BAUER), Heufieber, Bronchialasthma, Myopie (bei der „es sich im letzten Grunde um eine angeborene spezifische Gewebeschwäche“ handeln soll, MARTIUS), Arteriosklerose, Phlebektasien, endokrine Störungen (BORCHARDT). Wohl spielen bei der Entstehung dieser Krankheiten Organdispositionen eine Rolle — man denke an die besonders von UMBER betonte erbliche Unterwertigkeit des Inselapparates in der Pathogenese des Diabetes —, es ist aber unzweckmäßig, ätiologisch derart verschiedenartige Erkrankungen mit einem gemeinsamen Namen zu belegen, der einen pathogenetischen Teilvorgang, der zudem gar nicht überall erwiesen ist, zum entscheidenden Faktor stempelt. Schon MARTIUS sprach von der „reichlich buntscheckigen Reihe scheinbar ganz verschiedenartiger Erkrankungen“, die unter dem gemeinsamen Namen zusammengefaßt wurden. Diese Zusammenfassung rechtfertige sich daraus, daß bei der Entstehung all dieser Krankheiten „die offensichtliche Notwendigkeit der Konkurrenz äußerer und innerer Momente“ eine notwendige Voraussetzung bilde. Dies trifft aber — wenn auch in sehr verschiedenem Maße — für alle Krankheiten zu. Wir stoßen also hier wieder auf die ungebührliche Ausweitung eines konstitutionspathologischen Begriffs (vgl. dazu die früheren Bemerkungen über den sog. Status hypoplasticus S. 153), die uns veranlassen muß, ein so viel- und damit nichtssagendes Wort wie Abiotrophie ganz aufzugeben. Zu wie unglücklichen Konstruktionen ein weiterer Ausbau der Abiotrophielehre führen kann, zeigen die von STRÜMPELL geäußerten Vorstellungen über die Parallelen in der Pathogenese von Muskeldystrophie und Schrumpfniere (vgl. MARTIUS S. 244). Die letzten Ausführungen sollten nur dem Zwecke dienen, an einem weiteren Beispiel zu zeigen, daß die ältere spekulative Konstitutionspathologie in vielen Punkten überwunden ist und daß bei diesem Vorgang die Ausscheidung unfruchtbarer Termini und der ihnen zugrunde liegenden unklaren Vorstellungen eine wesentliche Bedeutung besitzt.

Hier sollen noch einige weitere *Auswüchse der Lehre von der Organdisposition* besprochen werden um dann abschließend zur Kritik Stellung nehmen zu können. Daß A. ADLER, der sich um den Ausbau der Organminderwertigkeitslehre zweifellos Verdienste erworben hat, bei der Wahl seiner Beispiele (1907) keine glückliche Hand hatte, hängt wohl einmal damit zusammen, daß er der inneren Medizin ferner stand, des weiteren mit dem damals allgemein noch sehr wenig entwickelten Stand der Konstitutionslehre. Des geschichtlichen Interesses halber seien einige seiner Fälle kurz genannt: mehrere Fälle von Blepharospasmus in der Familie eines Tabikers sollen die Entstehung seiner Opticusatrophie erklären, Fissura ani und Diabetes werden als gemeinsamer Ausdruck einer „Minderwertigkeit des Ernährungstraktes“ angesehen, ein kleiner Thoraxnaevus bezeichne die Grenze eines tuberkulös disponierten Lungenabschnittes. Weniger verständlich ist es schon, wenn ADLER 1927 diese und ähnliche Beispiele in der zweiten Auflage seiner „Studie“ unverändert übernimmt und wenn seine Schüler womöglich noch groteskere Beispiele für die ADLERSche Organminderwertigkeitslehre zusammengetragen (HOLUB 1931). L. BALLIN hat sich mit den biologischen Grundlagen der ADLERSchen Lehre kritisch auseinander gesetzt. Auch andere Autoren haben manche unhaltbaren Belege für eine erbliche Organdisposition mitgeteilt. Wenn z. B. JUL. BAUER (1919) die initialen Blasenstörungen eines Tabikers mit

der Enuresis zweier Geschwister in Zusammenhang bringen will, so braucht nur auf die 70% betragende Häufigkeit tabischer Blasenstörungen hingewiesen zu werden, um die Unhaltbarkeit dieser These zu erweisen.

Mit Recht hat des weiteren HART (1922) kritisiert:

„Wenn STRÜMPFEL und MARTIUS die Meinung äußern, daß auf dem Boden der angeborenen Nierenschwäche sich Schrumpfnieren entwickeln können, so scheint mir die Berechtigung zu fehlen, die Bindegewebswucherung als Ausdruck der hypoplastischen Bindegewebsdiathese zu nehmen. Sie ist eine rein sekundäre Erscheinung.“

Derartige Mißgriffe haben wohl auch den Grund abgegeben, daß der Begriff der Organdisposition bzw. Organminderwertigkeit von verschiedenen Seiten starke *Kritik* erfahren hat.

Zunächst ist die Frage zu besprechen, ob es zulässig ist, die Widerstandskraft eines Organs abzuschätzen und besonders, sie negativ zu bewerten. Wenn GROTE schreibt: „Wertungen irgendwelcher Art gehören nicht in eine Definition, die nur mit gegebenen Tatsachen zu rechnen hat“, so scheint er doch diesen Satz nicht auf den Begriff der Organdisposition anzuwenden, da er selbst wenige Seiten später von den „Leistungsschwächen“ verschiedener innerer Organe bzw. von „minderwertigen Personalvarianten“ spricht. In der Tat läßt sich bei konstitutionsbiologischen Begriffen ein normativer Gesichtspunkt kaum vermeiden, gleichgültig, ob es sich um das Gebiet des Gesunden (etwa die Eignung von Menschen zu bestimmten Sports- oder Berufsleistungen) oder des Krankhaften (Widerstandskraft oder Disposition gegenüber pathogenen Schäden) handelt. Trotzdem wird man im allgemeinen, wie oben ausgeführt, an Stelle des Wortes Organminderwertigkeit das Wort Organdisposition vorziehen und zwar schon deshalb, weil damit Mißverständnisse vermieden werden können. Ein solches stellt es offenbar dar, wenn LENZ, im Bestreben den Begriff der Organdisposition als überflüssig zu kennzeichnen, folgendes schreibt: „Selbstverständlich gibt es erbbedingte Organminderwertigkeiten. Wenn jemand einen Klumpfuß hat, so ist der ganze Fuß minderwertig.“ Daß diese banale Feststellung für die Konstitutionslehre keinen Gewinn bedeutet, wird sicherlich jedermann LENZ gerne zugeben. Diese Feststellung enthält aber, wie oben (S. 161) betont wurde, gar nicht den Inhalt der Lehre von der Organdisposition, was ich unter Verweis auf die dort gegebene Definition, sowie die Fülle des vorstehenden, unter diesem einheitlichen Gesichtspunkt zusammengestellten Tatsachenmaterials, nicht näher zu begründen brauche.

LENZ und, in besonders ausführlicher Form, ALBRECHT (1940) bekämpfen die Feststellung der Organdispositionslehre, daß auf gleicher oder ähnlicher Erbgrundlage am gleichen Organ phänotypisch verschiedenartige, teils erbliche, teils erbdispositionelle Erkrankungen vorkämen. An der Tatsächlichkeit und Häufigkeit dieses Vorkommnisses kann jedoch keinerlei Zweifel herrschen, wie aus dem vorstehenden reichhaltigen, sich auf verschiedene Organsysteme beziehende Beobachtungsgut klar hervorgeht; Wiederholungen sind nicht erforderlich. Andererseits ist zuzugeben, daß manche erbbiologischen Hypothesen, die ALBRECHT in diesem Zusammenhang bekämpft — so z. B. diejenige HAMMERSCHLAGS über die genetische Zusammengehörigkeit verschiedener Formen der Schwerhörigkeit — noch unbewiesen sind. Diese Hypothesen beziehen sich jedoch in erster Linie auf erbtheoretische Fragen, die gar nicht den Kern der Organdispositionslehre betreffen. Dieser besteht vielmehr in der Tatsache einer erblich oder peristatisch bedingten An- bzw. Hinfälligkeit eines bestimmten Organs bzw. Organsystems. Daß auch LENZ, ALBRECHT und sein Schüler M. SCHWARZ diesen Hauptinhalt der Organdispositionslehre anerkennen und verwerten, geht aus verschiedenen ihrer Äußerungen hervor. LENZ spricht in dem gleichen Bande, dem obiges Zitat entnommen ist, die Vermutung aus, daß „eine erbbedingte

Organschwäche... für die Lokalisation der Tuberkulose in den Lungen, den Nieren, den Gelenken usw. bestimmend sein kann“. ALBRECHT selbst hat den Begriff der „anlagebedingten Schleimhautschwäche“ eingeführt, wie sein Schüler SCHWARZ 1940 des näheren erörtert und mit weiteren, eigenen Untersuchungen entnommenen Beispielen belegt. Wir hörten schon oben (S. 168), daß SCHWARZ dabei zu der Vorstellung gelangte, daß es eine „Schleimhautminderwertigkeit“ gibt, „die sich naturgemäß nicht nur auf das Mittelohr beschränkt, sondern den ganzen Respirationstrakt betrifft“.

Wenn ALBRECHT 1940 angibt, daß „die Lehre von der Organminderwertigkeit von den meisten Erbbiologen abgelehnt“ worden sei und dabei LENZ, WEITZ, HANHART, SIEMENS und NAEGELI anführt, so trifft dies jedenfalls nicht für den Begriff der Organdisposition zu wie er fast allgemein verstanden und in diesem Kapitel ausführlich erörtert wird. Daß LENZ — und ja auch ALBRECHT und seine Schule — den Begriff der Organdisposition kennen und gebrauchen, wurde oben erörtert. PFAUNDLER schreibt 1940 mit Recht, daß sich WEITZ in seinem Buch über die Vererbung innerer Krankheiten zur Lehre von der Organdisposition „bekannt habe“¹.

Nach HANHART hängt eine luische Taubstummheit bei 3 Geschwistern „wahrscheinlich mit einer unspezifischen Organminderwertigkeit“ zusammen². Auch nach SIEMENS „bleibt es Aufgabe der anatomischen Forschung, den lokalisierten Herd von dem eine Disposition ausgeht, aufzusuchen. Denn das eigentliche Wesen jeder Reaktionsfähigkeit liegt, wie das Wesen jedes krankhaften Vorganges, in der Organisation und Funktion bestimmter Zellen.“ Deshalb müsse „aus der Dispositions-pathologie eine Cellulardispositions-pathologie werden“ — ein Programm, dem man übrigens in dieser Einseitigkeit keinesfalls zustimmen wird. Somit dürfte klaggestellt sein, daß sich ALBRECHT zu Unrecht auf die vorgenannten Autoren stützt und, daß er selbst und sie, sowie jeder Erb- und Konstitutionsforscher mit klinischen bzw. pathologisch-anatomischen Erfahrungen, Anhänger der richtig verstandenen Lehre von der Organdisposition sind.

Anhangsweise sei bemerkt, daß auch vom physiologischen Standpunkte aus erbbiologische Beziehungen zwischen ganz verschiedenartigen Phänotypen geradezu erwartet werden. So schreibt W. R. HESS in seiner den innigen Wechselbeziehungen von vegetativem Nervensystem und Psyche gewidmeten Studie: „Es treten Vererbungsbeziehungen zwischen Krankheiten auf, die sich einerseits rein psychisch und andererseits rein somatisch äußern.“

Durchaus abwegig ist die Darstellung WALTHER MÜLLERS, wenn er über die häufige Kombination von Syndaktylie mit anderen Mißbildungen schreibt: „Wir brauchen dann nicht den Begriff der ‚Genkoppelung‘ oder des ‚Locus minoris resistentiae‘ mit dem man gerade auf diesem Gebiet nur zu rasch zur Hand war.“ Es ist klar, daß hier der Begriff des Locus minoris resistentiae in einem vollständig abweichenden und meines Wissens von konstitutions- oder erbpathologischer Seite niemals verwandten Sinne gebraucht wird. Im übrigen ist auch bei derartigen Mißbildungshäufungen viel weniger an Koppelungen als an andere Tatsachen zu denken wie an anderer Stelle eingehend besprochen wird (vgl. S. 32, 203).

Angesichts der weitgehenden Übereinstimmung maßgebender Autoren — ich nenne hier noch J. BAUER, v. PFAUNDLER, v. VERSCHUER als Vertreter der Organdispositionslehre — und der aus diesem Abschnitt klar ersichtlichen

¹ Allerdings findet sich in WEITZ' Buch nirgends eine zusammenfassende Darstellung des Gebietes. In meiner eingehenden Besprechung (Z. menschl. Vererbgslehre 24, 338) habe ich jedoch die einzelnen, bei WEITZ zu findenden Belege der Organminderwertigkeitslehre zusammengestellt.

² HANHART: Handbuch der Erbbiologie, Bd. IV/2, S. 695. 1940.

grundsätzlichen Bedeutung dieses Gebietes, ist es erstaunlich, wie nebensächlich die einschlägigen Fragen in führenden Lehr- und Handbüchern behandelt werden. In der letzten Auflage von Bd. I des Lehrbuches BAUR-FISCHER-LENZ (Erbpathologie 1940), in BORCHARDTs Konstitutionslehre (1930), in BRUGSCHs allgemeiner Prognostik, die vom Verfasser ausdrücklich als Konstitutionsbuch bezeichnet wird, in HUECKs morphologischer Pathologie werden Organdisposition bzw. Organminderwertigkeit überhaupt nicht, in dem umfangreichen Handbuch der Erbbiologie (JUST), in dem die Konstitutionslehre in mehreren Abschnitten von verschiedenen Autoren abgehandelt wird, nur ganz nebenbei erwähnt.

Es ist meines Erachtens in Zukunft unerlässlich, diesem Gebiet in Lehre und Forschung den gebührenden Platz einzuräumen und zwar letzteres weniger in Form interessanter Einzelbeobachtungen, als wie planmäßiger, auslesefreier und umfangreicher Reihenuntersuchungen.

γ) Entwicklungsstörungen als Ausdruck abnormer Konstitution: Die „Degenerationszeichen“.

Es kann nicht unsere Aufgabe sein, jede Entwicklungsstörung des Menschen zu schildern. Vielmehr haben uns — wie in der Überschrift angedeutet — nur solche Anomalien zu beschäftigen, die infolge besonderer korrelativer Verknüpfung als Indikator für die Abwegigkeit des Gesamtorganismus angesehen werden können¹. Viele, mehr oder weniger isolierten Entwicklungsfehler, welche die Harmonie der Gesamterscheinung oder den geregelten Funktionsablauf nicht beeinträchtigen, wie etwa die häufige isolierte häutige Syndaktylie der 2. und 3. Zehe, ein einzelner Pigmentnävus der Haut oder der Iris, eine Arteria hyaloidea persistens des Auges, das Fehlen oder die Hypoplasie der oberen seitlichen Incisivi (HANHART), eine Alopecie, eine Uvula bifida, die häufige und nicht selten isoliert vererbte angeborene Verkrümmung des Kleinfingers (Kamptodaktylie) oder die recht häufige isolierte Spina bifida occulta des ersten Sakralwirbels und zahlreiche andere Abwegigkeiten mehr besitzen kein weiteres konstitutionspathologisches Interesse, es sei denn, daß durch Familienuntersuchung die betreffenden Merkmale als Rudimentärformen umfassender Syndrome entlarvt werden.

So gewinnt die Spina bifida occulta der 29jährigen Frau in nachfolgender Stammtafel eine erhebliche, für die praktische Erbprognose ausschlaggebende Bedeutung mit dem Nachweis, daß eine leichte Dysraphie bei ihrer Mutter und ihrem Mann, schwere Dysraphien bei ihren Kindern vorgekommen sind. Aus der Summation der leichten (heterocygoten?) Genotypen sind offenbar die schweren (homocygoten?) Syndrome entstanden. Ebenso besitzt die geringe

¹ Des weiteren ist zu fordern, daß die Merkmale, die zur Beurteilung einer abwegigen Konstitution herangezogen werden, morphologisch bzw. klinisch scharf umschrieben sind. „Überall wo uns Besonderheiten des Habitus und der Organisation wie der Funktion entgegenreten, kommt es zunächst einmal darauf an, ihre Natur scharf zu bestimmen. Dann erst möge jede einzelne Anomalie auf ihren örtlichen Wert und ihre Bedeutung für die Einschätzung der Gesamtpersönlichkeit untersucht werden“ (C. HART 1923). Ein derartiges Vorgehen vermissen wir z. B. durchaus bei der Schilderung der Symptome, die MAUZ seinen „kombinierten Defektkonstitutionen“ zugrunde legt. Es werden unter anderem aufgezählt: „Pupillendefekte“, „allerlei Kontrakturen“, „Hyperreflexie“, „fettlose kleine ‚Totenköpfe‘“, „Zapfenkinn“, „verdickte Nasen“, „grau-schmutzige Gesichtsfarbe“, „gequollenes Gewebe“, „schlaffes, weich herabhängendes Fett“, „klobige dicke Waden“, „Hautausschläge aller Art“. Bei keinem dieser Merkmale handelt es sich um eindeutig definierte Symptome wie sie uns in den zahlreichen nachfolgend geschilderten und abgebildeten Fällen entgegenreten werden. Die konstitutionsdiagnostische Verwertbarkeit derartig verschwommener Anomalien ist deshalb recht fraglich, ihre didaktische Weitergabe wohl völlig ausgeschlossen. Vgl. dazu die analoge Kritik bezüglich der Habitusdiagnostik (S. 51). Vgl. auch S. 313.

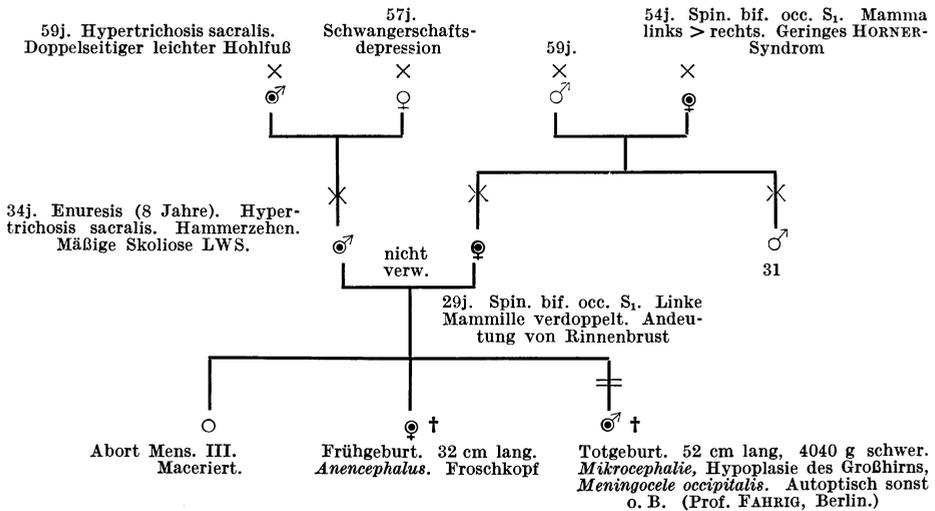


Abb. 137. Stammtafel 20. Schwere Agraphie bei Geschwistern, leichte dysraphische Symptome bei Vater und Mutter, Vatersvater und Muttersmutter.

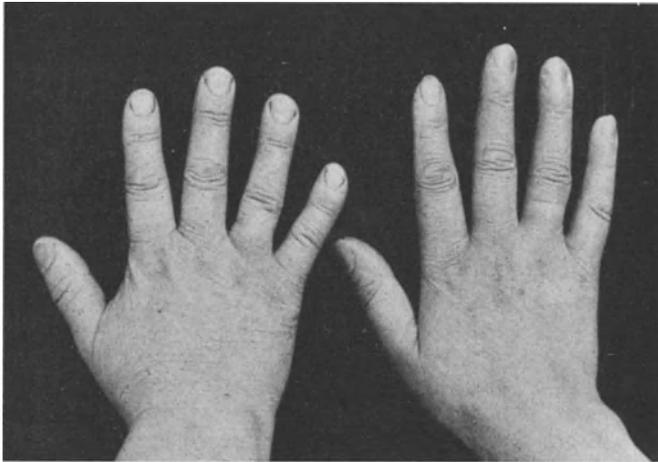


Abb. 138. 46jährige Frau. Mäßige Brachyphalange und kurz-plumpe Hand. Dysplastischer Fettwuchs (Körpergröße 151 cm, Gewicht 83,4 kg). Genua valga, Beschränktheit (Volksschule zweimal sitzengeblieben). Wegen vieler hysterischer Klagen bei zahlreichen Ärzten gewesen. Von 2 verschiedenen Männern 2 uneheliche Kinder. Nichte (Abb. 139, 140) typischer Mongolismus. Bruder (Vater der Mongoloiden) hat ebenfalls deutliche, wenn auch weniger ausgeprägte Brachyphalange. In der Familie ferner 7,5% Beschränkte (in unserer Vergleichsbevölkerung 1,2%) 11,9% Psychopathen (gegenüber 3,3%) und weitere Abnorme.

in Abb. 138 wiedergegebene Brachyphalange einer 46jährigen Frau die Bedeutung eines Mikrosymptoms des Mongolismus ihrer Nichte (Abb. 139 und 140), sind doch „ein Charakteristikum des Mongolismus die kurzen, plumphen Hände und Füße, so daß man von Stummelfingern gesprochen hat“ (KREYENBERG). Durch DOXIADIS und PORTIUS ist neben anderen Merkmalen die Brachyphalange bei den Verwandten Mongoloider nachgewiesen. Wir wissen aus den Befunden verschiedener Autoren, denen auch mehrere eigene Feststellungen entsprechen, daß, im Gegensatz zu der ungenügend gestützten These GEYERS, die erbliche Veranlagung (kenntlich besonders in Form von Mikrosymptomatik und unspezifischer neuro-psychopathischer Belastung) in der Ätiologie des Mongolismus eine

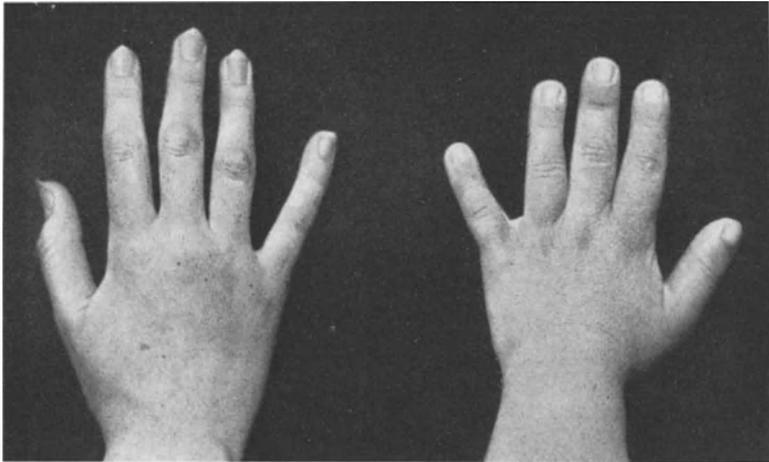


Abb. 139. Brachyphalangie und kurz-plumpe Hand bei Mongoloider. Daneben Vergleichshand (vgl. Abb. 140).

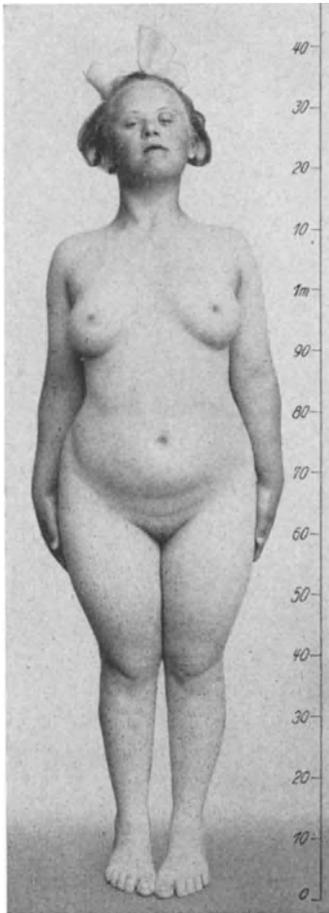


Abb. 140 a.



Abb. 140 b.

Abb. 140 a und b. Mongoloide Idiotie bei 16jährigem Mädchen mit Epikanthus, Hyperbrachycephalie (vgl. Abb. 140 b), Lingua plicata, Rhagaden des Mundwinkels, kleinen, wenig differenzierten Ohrmuskeln, Knopfnase, starker Gelenküberstreckbarkeit, kurzen, plumphen Händen und Füßen (Abb. 139), Strabismus convergens und dysplastisch-adipösem Habitus. Menarche 13jährig, Menstruation o. B. Enuresis (10. Lebensjahr). Krämpfe (2/4jährig). Größe 135,7 cm (Soll 159 cm), Gewicht 44,4 kg (Sollgewicht 55 kg). Ein Vetter des Vaters klein gestorben, war ebenfalls mongoloider Idiot (Krankenblatt).



Abb. 141. Vergleich zwischen einer normalen Hand und der Hand eines Mongoloiden. (Nach KREYENBERG.)

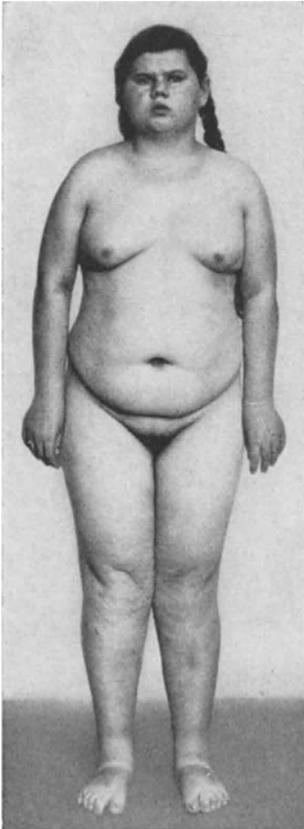


Abb. 142 a.

Abb. 142 a. 14jähriges Mädchen. BARDET-BIEDL-Syndrom. Fettsucht vom Typ der Dystrophia adiposogenitalis, starke Hypoplasie von Uterus und Ovarien (Frauenklinik), Pigmentdegeneration der Retina, operierte Hexadaktylie rechter Fuß (Abb. 142 b), Genua valga, Brachyphalanie der Hände, Deblität, Stammeln (Prof. GUTZMANN). Encephalographie und Liquor o. B. Wa.R. auch im Blute negativ. Stoffwechselbefunde (stationär) ohne verwertbare Abweichungen.

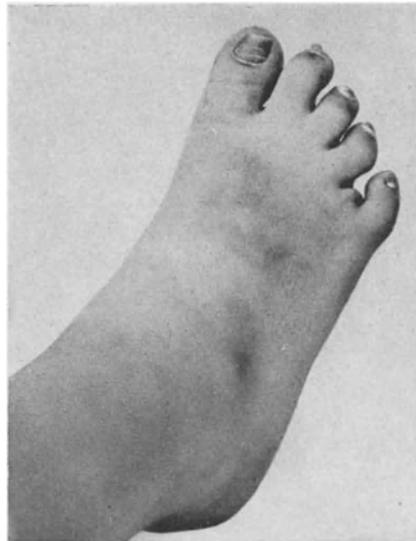


Abb. 142 b. Leichte Syndaktylie, operierte Hexadaktylie bei BARDET-BIEDL-Syndrom. (Vgl. Abb. 142 a.)

bedeutungsvolle Rolle spielt (H. SCHRÖDER, DOXIADIS und PORTIUS, KREYENBERG, weiteres Schrifttum bei PORTIUS sowie DUBITSCHER).

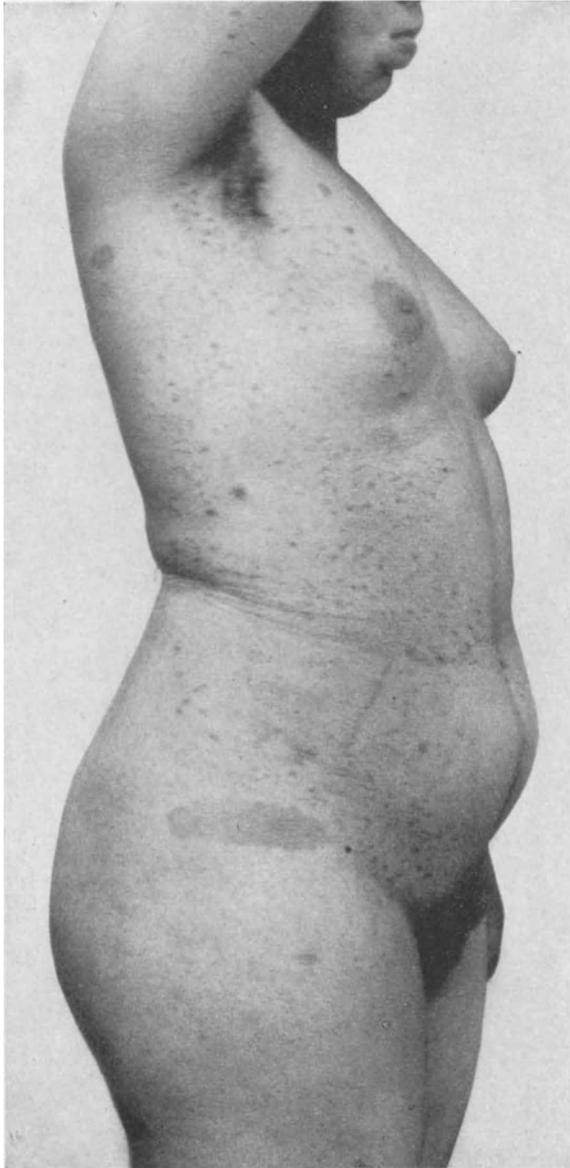


Abb. 143. 25jährige Frau. Großer Pigmentnaevus bei Neurofibromatose (vgl. auch Abb. 144 und 145). Sonstiges Cutansyndrom sehr gering. Lappenelephantiasis. Daneben erhebliche Störung der Zahnanlage, auffallend große Sella (stoffwechsel-pathologisch o. B.), Spina bifida occulta S₁.

Abwegige Einzelmerkmale, die nach unseren heutigen Kenntnissen bei isoliertem Auftreten belanglos sind, gewinnen erhebliche Bedeutung unter folgenden Umständen:

1. Als Teilerscheinung eines bestimmten, häufig auf ein abnormes Gen zurückzuführenden Syndroms.

2. Als Teilerscheinung einer zunächst scheinbar regellosen, meist nicht direkt nachweisbar erblichen allgemeineren Abwegigkeit.

3. Wenn die betreffenden Merkmale in besonders schwerer Ausprägung die Widerstandskraft und Vitalität ihres Trägers erheblich beeinträchtigen.

Als Beispiel der letztgenannten Art nenne ich die Rhachischisis, die, prinzipiell nur eine Quantitätssteigerung der einfachen Spina bifida occulta, meist zu frühzeitigem Tode führt (vgl. Abb. 137).



Abb. 144. Lappenelephantiasis von Oberlid und Oberlippe bei Neurofibromatose. Die gleiche Kranke wie in Abb. 143.

Isolierte Merkmale, die in Kombination mit anderen eine erhebliche Bedeutung gewinnen, sind von den oben genannten Beispielen die Syndaktylie als Symptom des BARDET-BIEDL-Syndroms (Abb. 142 a und b), Haut- und Irisnävi als Symptome der Neurofibromatosis Recklinghausen (Abb. 143—145), eine prämatüre Alopecie als Symptom der myotonischen Dystrophie (Abb. 148) oder die Kamptodaktylie (Abb. 149—151) bzw. die Foveola coccygea als Symptome des Status dysraphicus (Abb. 152 und 153).

Diese wie auch zahlreiche anderen Erb-Syndrome drücken ihren Trägern den Stempel einer abwegigen, fast ausnahmslos minderwertigen Konstitution auf (weitere Beispiele auf S. 104, 105, 106—110, 118, 139, 157, 194—196, 198, 213, 214, 223, 225, 226, 263, 265).

Außer in diesen scharf umschriebenen, diagnostisch durchaus charakteristischen und erbbiologisch meist klar definierten Syndromen, kommen degenerative Einzelmerkmale nun auch in jenen *unsystematischen Häufungen* vor, von denen oben (S. 190) an zweiter Stelle die Rede war. Vor der Erörterung dieser Zustandsbilder sollen einige Beispiele gegeben werden:

1. E. B. 31jährig, ohne Beruf (Anamnese durch die Mutter). Geburt normal. Stets zart und schwächlich, 1 $\frac{1}{2}$ jährig gelaufen. Gang unsicher. Etwa 3jährig gesprochen. 4jährig angeblich Mesenterialdrüsentuberkulose (?). Solbäder, Höhensonne. Bis zum 8. Jahr von der Einschulung zurückgestellt. Wegen Minderbegabung vorzeitig entlassen. Versuche, sie etwas lernen zu lassen, scheiterten ebenfalls. Seitdem zu Hause. 21jährig (!) Menarche. Anfangs schwache unregelmäßige Periode. Jetzt angeblich normal.

Dysplastisch-asthenischer Habitus (Abb. 146) mit virilen Zügen (schmales Becken, geringe Behaarung der Linea alba). Körpergröße 152 cm, Gewicht 33 kg, Brustumfang 67,0 cm. Relativ lange Arme. Geringe S-förmige Totalskoliose. Starke Trichterbrust (Abb. 147). Pelzmützenhaar. Sonstige Behaarung o. B. Ausgesprochene Synophris. Akrocyanose der Hände und Füße. Subjektiv und objektiv viel kalte Hände und Füße. Capillarmikroskopisch Strömung nur vereinzelt, langsam und körnig sichtbar. Normale Haarnadelformen. Im ganzen nur 2 „Archiformen“. Die Kniegelenke können maximal nur bis 150° gestreckt werden. Geringe Bewegungsbeschränkung auch in den oberen und unteren Sprunggelenken beiderseits. Allgemeine Osteoporose und wabige Struktur des ganzen Skelettsystems. Der Befund — angeborene Beugekontraktur der Kniegelenke mit generalisierter Struktur-anomalie des Skelets — ist nach Bericht der Orthopädischen Univ.-Poliklinik im Schrifttum

noch nicht beschrieben. Strabismus divergens. Linkes Auge steht in einer Divergenz von 40° . Geringgradige Myopie und hochgradiger Astigmatismus nach der Regel, rechts von 5 D, links von 6 D. Sonst ophthalmologisch o. B. (Univ.-Augenklinik der Charité).



Abb. 145. Ausgesprochene Neurofibromatose bei der Mutter der Kranken von Abb. 143 und 144.

Hochgradige Lichtscheu mit dauerndem Blinzeln (vgl. Abb. 146). Rachitische Schmelzhypoplasien der Zähne. Intern und neurologisch o. B. Mäßiger Schwachsinn. Schwer von Begriff. Denkverlangsamung. Enger Gesichtskreis. Ist nur zu den größten Hausarbeiten zu gebrauchen.

21jähriger Bruder unfruchtbar gemacht wegen genuiner Epilepsie. Leichte Demenz mit Umständlichkeit, Reizbarkeit, Humorlosigkeit. Körperlich o. B. außer etwas Pelzmützenhaar.

Eltern nicht blutsverwandt. Mutter äußerst umständlich, untüchtig im Haushalt, von engem Horizont. Vater o. B. 2 Schwestern, beide mit leicht viriler Behaarung, die eine mit starker Migräne ist linkshändig. Ein Bruder des Vaters 9jährig †, hatte Veitstanz und war schwachsinnig, 1 Vetter von Vaterseite fraglicher Epileptiker.

2. Hans J. 14 Jahre. Megalocolon congenitum, doppelseitiges Iriscolobom mit rechtsseitiger Netzhautablösung, Debität. Keine Geschwister. Beide Eltern o. B., insbesondere frei von Darmveränderungen (Röntgen).

Nur summarisch seien noch einige der von mir beobachteten Symptomkombinationen wiedergegeben: Mikrocephalie mit Schwachsinn, Coxa valga beiderseits, Hypoplasie verschiedener Zehen, angeborener Herzfehler (Septumdefekt?), starker Astigmatismus, Dystrophia adiposogenitalis. — Hornhautdystrophie mit angeborener Hüftgelenksluxation und Status dysraphicus (starke Mammadifferenz, Trichterbrust, Skoliose, Spina bifida occulta S₁, Akrocyanose); Mutter: Mammadifferenz, Skoliose, Akrocyanose. — Hochgradige Hyperopie (Vis. kor. beiderseits 5/60), Fibrae medullares Retinae, Nystagmus, Hypoplasie des Sterncleidomastoideus, Lordose, Trichterbrust. — Aus dem Schrifttum ließen sich noch zahlreiche Beispiele multipler Abartungen nennen. Ich erwähne hier nur die überdurchschnittliche Häufigkeit, mit der angeborene Herzfehler mit anderweitigen Mißbildungen kombiniert sind, z. B. abnormer Schädelbildung, Hasenscharte, Gaumenspalte, Zahnanomalien, Uterus bicornis, Bauchspalte, überzähligen Leberlappen, abnormem Verlauf des Dickdarms, Atresia ani, Agenesie der Milz oder einer Niere, Cystennieren, Situs inversus, Ptosis congenita, Mikrophthalmus, Myxödem, Mongolismus, Schwachsinn (nach WEITZ 1936). Das gleiche gilt für die angeborenen Spaltbildungen von Lippe, Kiefer und Gaumen, die z. B. HÄNTZSCHEL in 35,1% von 128 Fällen mit anderweitigen Entwicklungs-

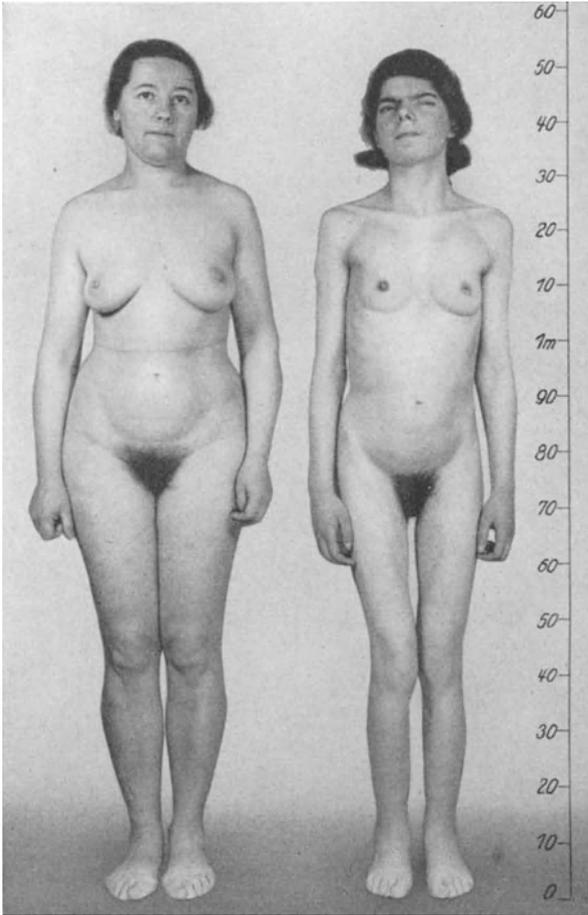


Abb. 146. „Status degenerativus“ mit dysplastischem Habitus und Schwachsinn. Körpergröße 152 cm. (Vgl. Text.)

störungen und Abwegigkeiten, vor allem Schwachsinn, kombiniert fand. Über die Häufigkeit derartiger „Kombinationsmißbildungen“ beim Status dysraphicus habe ich in meinem eingehenden Referat berichtet (1939).

Von großem Interesse ist die auch in den obenstehenden Fällen 1 und 2 deutliche Tatsache, daß diese Personen mit unsystematischen Mißbildungshäufungen auffallend oft psychische Anomalien, besonders Schwachsinn zeigen, die auf eine koordinierte Fehlanlage des Gehirns hinweisen.

So waren 14 von 29 einschlägigen Fällen meiner Beobachtung schwachsinnig, 2 stark beschränkt. Bei derartigen Feststellungen wird man an einen von BEST

ausgesprochenen und entwicklungsgeschichtlich belegten Satz erinnert: „Degenerationszeichen bedeuten nichts anderes als angeborene Verbildungen irgendwelcher Organe, die in Korrelation zu der defekten Gehirnanlage stehen.“

Gleichsinnige Beobachtungen wurden schon vor Jahrzehnten gemacht und daraus der Schluß gezogen, daß Mißbildungshäufungen oder auch einzelne besonders auffallende Mißbildungen der Ausdruck einer „Degeneration“ des betreffenden Individuums und seiner Familie seien. Man nannte diese Anomalien deshalb *Degenerationszeichen*. Besonders viele einschlägige Beobachtungen stammen von französischen Klinikern wie MOREL und FÉRÉ, der sie in seinem Buch „la famille névropathique“ zusammengestellt hat. Die Beziehungen zwischen Degenerationszeichen und Kriminalität wurden bekanntlich besonders von LOMBROSO behandelt. Neuere Gesichtspunkte und historische Hinweise finden sich bei v. ROHDEN, H. FISCHER und E. JENTSCH. Gegen den Begriff der Degeneration erhob sich nun berechtigter Widerspruch, der besonders in O. BUMKES „Kultur und Entartung“ seinen Niederschlag gefunden hat. Degeneration im Sinne einer generationenweise fortschreitenden Zunahme körperlicher, seelischer und damit sozialer Abwegigkeit gibt es nicht. Viele entsprechenden Erscheinungen sind auf Inzucht, andere auf das Herausmendeln heterocygoter rezessiver Anlagen und schließlich auf die als „pathologische Zuchtwahl“ bezeichnete geschlechtliche Affinität zwischen abwegigen Personen zu beziehen. Auch die Existenz einer sog. progressiven und antepionierenden Vererbung, d. h. des mit zunehmender Generationenzahl verstärkten und verfrühten Auftretens pathologischer Erbmerkmale ist durchaus unwahrscheinlich. Wie sehr viele Begriffe der älteren Konstitutionslehre ist auch derjenige der Degeneration sehr vieldeutig und unklar (Näheres bei E. JENTSCH und O. BUMKE). Mit dem Begriff der Degeneration wurde nun von manchen Seiten auch derjenige des Degenerationszeichens abgelehnt und die korrelative Beziehung zwischen intensiven, seltenen Einzelmißbildungen bzw. Mißbildungshäufungen und neuropathischer Abwegigkeit geleugnet (O. NAEGELI, GRUHLE u. a.). Dieser Standpunkt ist zweifellos falsch wie jeder, der über ein genügend großes Beobachtungsgut verfügt, anerkennen wird und wie die Durchmusterung einer größeren Zahl neurologisch oder psychiatrisch Abnormer sowie umgekehrt — als Gegenprobe — diejenige einer unausgelesenen Reihe von Degenerationszeichenträgern ergibt. Noch heute gilt NÄCKES Ausspruch zu Recht, „daß im allgemeinen ein klinischer Zusammenhang zwischen Zahl, Wichtigkeit und Verbreitung der Stigmata und dem Zustande des Zentralnervensystems ganz entschieden besteht“. Im einzelnen seien folgende Beispiele genannt: DUBITSCHER stellt fest, daß „die Annahme erbbiologischer Zusammenhänge zwischen körperlichen Mißbildungen

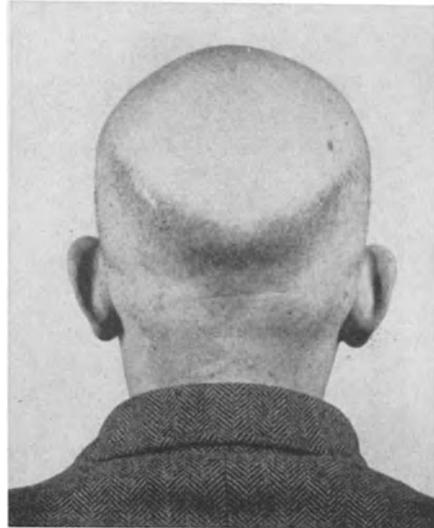


Abb. 147. Starke linksseitige Hohlwarze und Trichterbrust bei „Status degenerativus“. (Vgl. Abb. 146 und Text.)

Abb. 147. Starke linksseitige Hohlwarze und Trichterbrust bei „Status degenerativus“. (Vgl. Abb. 146 und Text.)



a



b

Abb. 148 a und b. 41jähriger Mann. Alopecie (seit dem 23. Lebensjahr) bei klassischer myotonischer Dystrophie: Facies myopathica, doppelseitige Ptosis, Atrophien an Becken- und Beinmuskeln. Pseudohypertrophie der Waden. Myotonische Reaktion, besonders des Thenar. Pat.-Reflex rechts \emptyset . Hodenatrophie. Typische Myotoniekatarakt mit rot-grünen Glitzerpünktchen (Prof. H. K. MÜLLER, Univ.-Augenklinik). Feminin-dysplastischer Habitus. Chvostek +. Blutschemismus o. B. Debilität. Sexuelle Perversionen (mehrere Bestrafungen wegen Exhibitionismus). Einzige Schwester hatte das gleiche Leiden (Krankenblatt), gestorben nach Operation einer doppelseitigen Dermoidcyste der Ovarien. Beide Eltern o. B. (selbst untersucht).

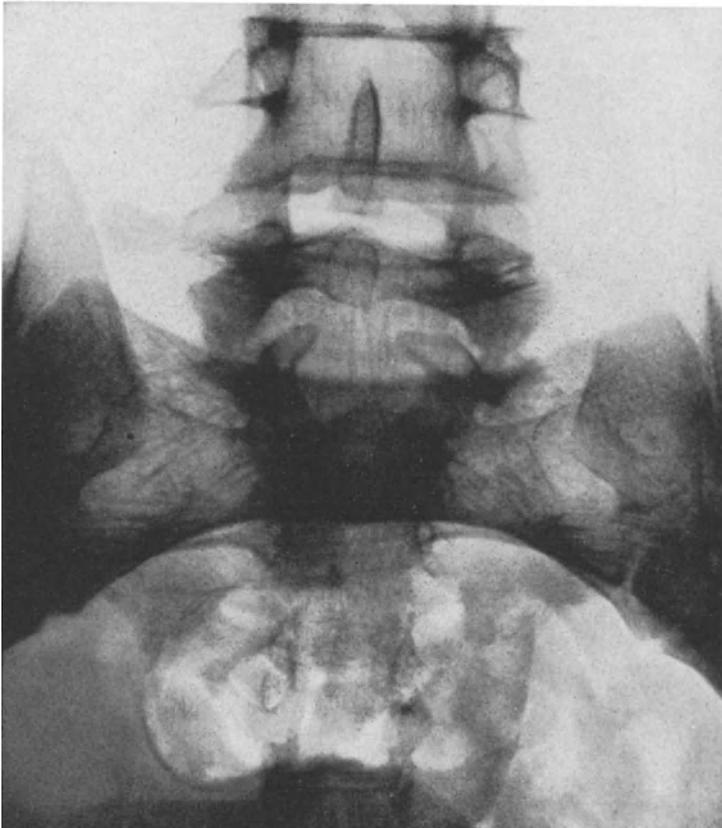


Abb. 149. Hochgradige (auch tastbare) Spina bifida occulta S₁. (Vgl. Abb. 150 und 151.)

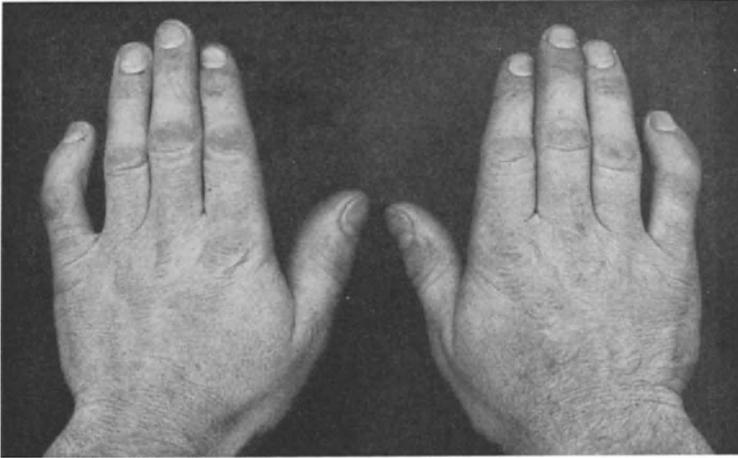


Abb. 150. Karl E., 23jähriger Tischler. Kleinfingerverkrümmung mit Verkürzung der mittleren Phalanx (Rö.) (Kamptodaktylie). Doppelseitiger Hohlfuß rechts > links (Abb. 151), Fußlänge rechts 23 cm, links 25,5 cm, rechter Unterschenkel stark atrophisch. Auf dem linken Gesäß im Gebiet von S_2 fünfmarkstückgroßes trophisches Geschwür. Im Gebiet von S_1 bis S_3 typisch segmentär angeordnete Hypästhesie für alle Qualitäten. Erschwertes Wasserlassen (2mal im Verlauf von $\frac{1}{2}$ Jahr Restharn von 200 ccm). Starke Spina bifida occulta S_1 , auch tastbar (Abb. 149). Klaffender Hiatus sacralis. Achillesreflexe beiderseits \emptyset . Hypertelie rechts, starke Cyanose beider Hände mit Thermhypästhesie. Deutliche Grubenbildung nach Art einer Foveola coccygea in der Kreuzgegend. Mäßig debil. Eine Schwester mikrocephal und imbezill. Auf meine Veranlassung wurde in Höhe des 5. Lendenwirbels laminektomiert (Prof. HACKENBRUCH, Köln). Durchtrennung eines derben bindegewebigen Stranges, der von der Grube in Höhe des 5. L.W. durch den offenen Wirbelbogen zur Dura führt. Dabei Eröffnung der Dura. Kein sonstiger Befund. Schon wenige Tage nach der Operation Heilung des seit 2 Jahren bestehenden Malum perforans und Verschwinden der Blasenbeschwerden.

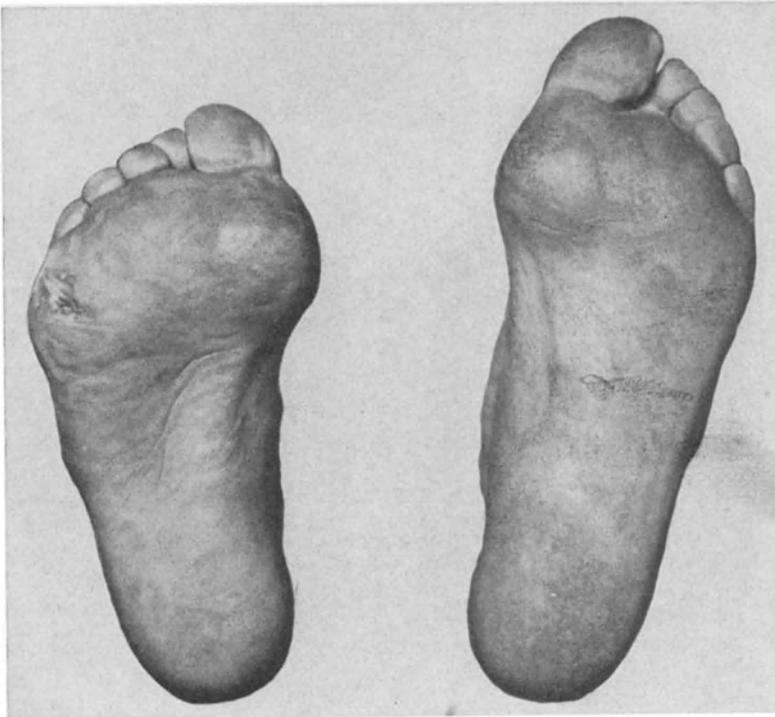


Abb. 151. Klauen-Hohlfuß, besonders rechts, bei Status dysraphicus. Malum perforans der Fußsohle bei dem Kranken von Abb. 150. (Vgl. Abb. 149 und 150.)

und Schwachsinn durch zahlreiche Untersuchungen wahrscheinlich gemacht sei“ und bringt eine größere Zahl entsprechender Beobachtungen. Nach BEST haben Hilfsschulkinder in 41 % der Fälle angeborene Augenfehler wie Astigmatismus oder



Abb. 152. 7jähriger Knabe. Foveola coccygea neben Spina bifida occ. L₄, Enuresis (4. Lebensjahr), leichtem Hohlfuß, leichter Trichterbrust. Außer diesen sicheren Symptomen eines Status dysraphicus besteht als fragliches eine starke Syndaktylie (Abb. 153). Ferner weitere Mißbildungen: PETERSsche Defektbildung der DESCEMETschen Membran (Charité-Augenklinik), Phimose. Beschränktheit. Beim Vater Syndaktylie.

Hyperopie über 2 D, Linsentrübungen, Augenmuskelstörungen, kleine Unregelmäßigkeiten am Sehnerv, Farbenblindheit fand sich bei 12 % der Untersuchten!

„Die große Mehrzahl von genuinen Epileptikern erscheint... in mannigfacher Hinsicht falsch gebildet. Wir finden bei ihnen deutliche Dysplasien des Körperbaus, grobe Schädelanomalien, Asymmetrien im Gesicht, am Schädel, an den Gliedern, außerordentlich häufig

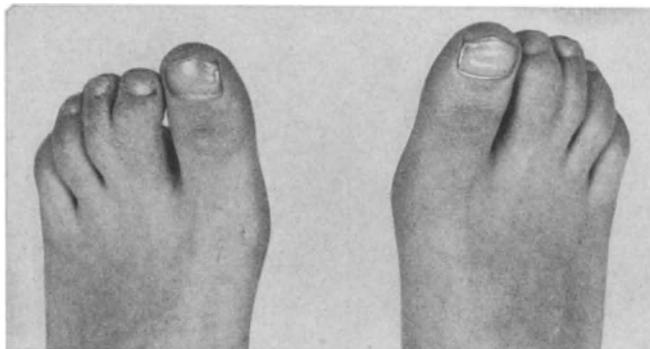


Abb. 153. Syndaktylie bei Status dysraphicus (vgl. Abb. 152).

Anomalien am Gebiß, dazu Störungen im Gefäßapparat... kurz, die Epileptiker sind von je unvollkommen oder falsch differenziert und die Bildungsstörungen reichen in das vorgeburtliche Leben zurück (J. LANGE 1937). SCHOEN und THOREY fanden 61 % der untersuchten Epileptiker mit Augenfehlern behaftet, SPATHING und GOULD sogar 68 von 71 Epileptikern! (beides zitiert nach BEST 1907).

Eine Häufung degenerativer Gebißmerkmale bei genuin Epileptischen konnten PESCH und HOFFMANN im Vergleich mit Normalpersonen nachweisen, wie die folgende Tabelle 29 zeigt.

Ebenso fand FRENZEL bei 85,3 von Schwachsinnigen und nur 27,6 % von normalen Kindern Gebißanomalien. Die relativ häufigen Degenerationszeichen von Polysklerotikern und ihren Verwandten habe ich 1933 und 1939 besprochen und abgebildet.

HAUBENSACK konnte unter 560 Krankenhausinsassen 4mal eine Ptosis congenita der Oberlider feststellen; in sämtlichen 4 Fällen handelte es sich um Schwachsinnige. Ich selbst machte wiederholt entsprechende Beobachtungen.

Ptosis und Schwachsinn können auch in derselben Familie teils isoliert, teils kombiniert auftreten (TARTAR und v. PAP). Weitere Angaben über die Korrelation von Augenmißbildungen einerseits, Schwachsinn, Epilepsie und Geisteskrankheiten andererseits stammen von BEST sowie GELPKE. Seit langem bekannt und immer wieder bestätigt ist die überdurchschnittliche Häufigkeitsbeziehung von Pigmentdegeneration der Retina und Schwachsinn bzw. Taubstummheit (vgl. z. B. die genaue Familienuntersuchung von VOGEL-SANG, REICH und BARTH). Nach FRANCESCHETTI sind rund 10%

der Pigmentosakranken taubstumm, nach einer neueren Untersuchungsreihe von 41 Patienten sogar 45% (WORTIS und SHASKEN)! Dies geht weit hinaus über eine zufallsmäßige Koinzidenz, die ALBRECHT und LENZ annehmen, aber auch über Zahlen, die durch gemeinsames Herausmendeln rezessiv-heterocygoter Anlagen bedingt werden könnten. Es wäre sonst nicht einzusehen, warum z. B. bei den Kindern Blutsverwandter die Häufigkeit dieser Erleiden nicht viel größer ist. Für tiefere Beziehungen sprechen auch genealogische Beobachtungen, die an Hand eigener und fremder Befunde neuerdings von FRANCESCHETTI und KLEIN besprochen werden (1941, S. 481).

Besonders aufschlußreich sind gründliche Probanden- und Familienuntersuchungen, die CATSCH an unserer Abteilung an 60 Personen mit markhaltigen Nervenfasern der Retina durchführte. Unter den 60 Probanden zeigten 11 erhebliche neurologische Abwegigkeiten (2mal multiple Sklerose, 1mal Erbataxie, 2mal Tumor cerebri, 1mal funikuläre Myelose, 1mal Paralysis agitans, 1mal Facialisparesie, 2mal Tabes dorsalis, 1mal angeborene Kernaplasie), 21 waren psychiatrisch auffällig. Im ganzen zeigten 45 der 60 Personen Abweichungen von seiten des Nervensystems. Diese Zahlen übersteigen diejenigen der Durchschnittsbevölkerung hochgradig. Auch die Familien boten das Bild der neuro-

Tabelle 29. Häufigkeit von Gebißanomalien bei Epileptikern. (Nach PIESCH und HOFFMANN.)

	640 Epileptiker in %	640 Nicht- epileptiker in %
Hoher spitzer Gaumen	60,7	26,2
Prognathie	8,90	4,53
Deckbiß	9,78	12,8
Progenie	6,1	0,9
Kopfbiß	10,0	6,3
Offener Biß	6,25	1,6
Kreuzbiß	2,0	1,4
Frontzahn-Engstand	25,9	10,2
Eckzahn-Hochstand	2,25	1,9
Diastema	18,6	7,1
Hypoplasie	20,7	5,35
Tuberculum Carabelli	23,6	11,9

Tabelle 30. Neurologisch-psychiatrische Abwegigkeiten in den Familien von Fibrae medullares-Trägern. (Nach CATSCH 1939.)

	Fibrae medullares-Familien		Vergleichs- bevölkerung
	Verw.-Grad 1 ¹	Verw.-Grad 2 ²	
Manisch-depressives Irresein	1,46	1,30	0,31
Epilepsie	2,15	1,18	0,30
Debilität	2,76	2,35	0,42
Psychopathie	2,15	2,73	1,26
Starke Trunksucht	1,54	0,79	0,25

¹ Verw.-Grad 1 (Verwandtschaftsgrad 1) = Eltern, Geschwister, Kinder.

² Verw.-Grad 2 (Verwandtschaftsgrad 2) = Enkel, Großeltern, Geschwisterkinder, Elterngeschwister.

pathischen Konstitution (vgl. auch die Ausführungen über neuropathische Konstitution S. 279), d. h. einer unspezifischen Veranlagung zu verschiedenartigen Nervenleiden. Dies zeigt sich an der Häufigkeitserhöhung verschiedener Abwegigkeiten des Nervensystems im Vergleich mit der Normalbevölkerung (Tabelle 30).

Zwei genealogische Beispiele mögen dies erläutern:

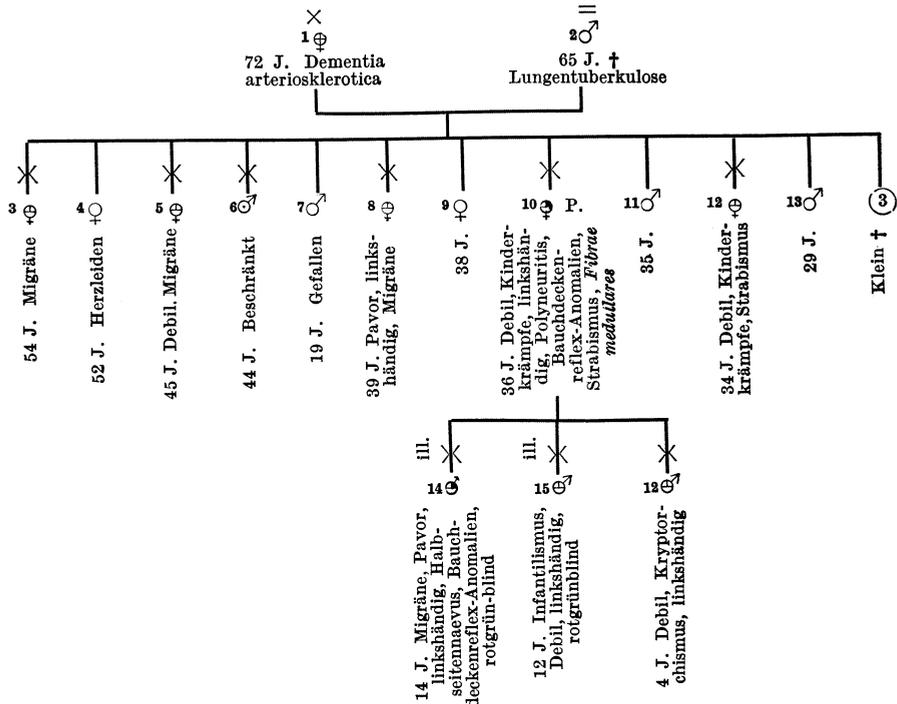


Abb. 154. Stammtafel 21. (Nach CATSCH 1939.)

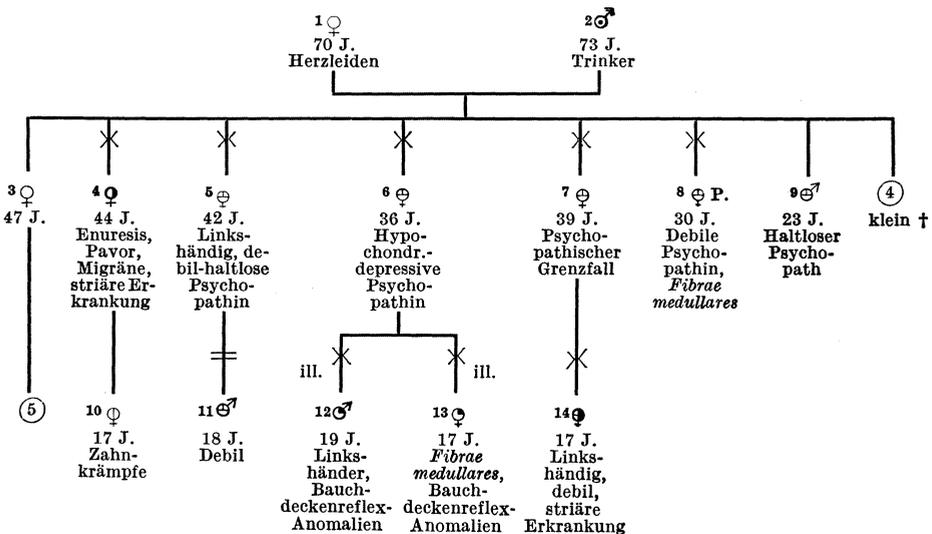


Abb. 155. Stammtafel 22. (Nach CATSCH 1939.)

Die eigenartigen, über weit ausgedehnte Gebiete des Körpers sich erstreckenden Korrelationen Degenerativer kommen aber auch bei Merkmalen deutlich zum Ausdruck, die mit dem Nervensystem unmittelbar nichts zu tun haben. So fand W. KREBS bei 41,4% seiner Fälle von Lippen-, Kiefer- und Gaumenspalten noch anderweitige Mißbildungen, einwandfreie Anomalien und Geisteskrankheiten. In 30% der Fälle handelt es sich um Schwachsinnige bzw. stark Beschränkte. Auch die experimentelle Genetik, die diesen Fragen bisher wenig Aufmerksamkeit geschenkt hat, macht neuerdings einschlägige Feststellungen, z. B. die von Beziehungen zwischen Hypertrophie der Rückenmarksvorderhörner und Polydaktylie bei der Maus (TSANG 1939).

Wir haben vorstehend gesehen, daß für die Bewertung eines degenerativen Merkmals als Konstitutionsindikators die Tatsache von ausschlaggebender Bedeutung ist, ob dasselbe durch Genealogie oder klinische Symptomatologie mit scharf umschriebenen Erbleiden in Beziehung gesetzt werden kann.

In diesen erbbiologisch klaren Fällen ist es zweckmäßig, die unklare Bezeichnung Degenerationszeichen zugunsten von „Erbmerkmal“ ganz fallen zu lassen. Wenn dagegen von HANHART (1940) „der Ausdruck ‚Stigma‘ so weit gefaßt wurde, daß eine Abgrenzung gegenüber den einzelnen Symptomen vieler klinischer Krankheitseinheiten kaum mehr möglich ist“ — er führt unter seinen „Stigmenhäufungen“ Dystostosis cleidocranialis, Status dysraphicus, Osteopsatyrose, myotonische Dystrophie auf, ferner nennt er hier zahlreiche „hormonale Stigmen“ wie Hypo- und Hyperthyreoidismus und meint an anderer Stelle¹⁾, eine stärkere, mit gewissen charakterologischen Eigenheiten verbundene Allergiebereitschaft sei „geradezu als Entartungszeichen zu werten“ — so erscheint uns eine möglichst klare Abgrenzung klinisch und genealogisch scharf definierter Erbsyndrome von den genetisch noch unklaren Mißbildungshäufungen (vgl. die Beispiele S. 1 u. 2, S. 190f) zweckmäßiger. Ich halte es begrifflich und methodisch für angebracht, den Begriff „Stigmenhäufung“, „Mißbildungshäufung“, „multiple Abartung“ vorläufig für die genetisch unklaren multiplen Syndrome zu reservieren. Beim Status dysraphicus handelt es sich beispielsweise um ein klinisch scharf umrissenes Syndrom, den Phänotyp eines „einfach dominanten, pleiotropen Gens mit großer Manifestationsvariabilität, das sich vermutlich in homozygotem Zustand schwerer äußert als in heterozygotem und neben der intrafamiliären auch eine deutlich interfamiliäre Variabilität zeigt“ (CURTIUS 1939). Weiterhin ist es durchaus fraglich, ob man intern-klinische, unter Umständen rein exogen entstandene (Jod-Basedow!) bzw. weit verbreitete Symptome oder Syndrome (etwa die der allergischen Diathese) mit dem Kennzeichen des „Entartungszeichens“ belegen soll.

Man könnte sich fragen, worin der Sinn derartiger terminologischer Erörterungen liegt. HANHART schreibt mit Recht, daß es sich bei dem Ausdruck „Stigma“ bzw. Degenerationszeichen „keineswegs um einen scharfen erbbiologischen Begriff“ handelt. Unser Bestreben muß aber mehr und mehr dahin gehen, die Konstitutionslehre, da wo es sich nicht um reine oder vorwiegend exogene Merkmale handelt, auf den exakten Boden der Genetik zu stellen, um aus den Unklarheiten und Irrtümern verflossener Jahrzehnte herauszukommen. Es sei nur erinnert an Begriffe wie transformierende, alternierende, kollaterale, atavistische und gynophore Vererbung, „Präponderanz der väterlichen Vererbungsintensität“ usw. Wir werden deshalb auch den unbefriedigenden Begriff der Degenerationszeichen mehr und mehr einschränken müssen und überall da, wo er durch klare erbbiologische Vorstellungen und Ausdrücke ersetzbar ist, ausschalten. Daß man erwarten darf, auf diese Weise zu einer fortschreitenden

¹ „Allergie“ (BERGER-HANSEN). Leipzig 1940.

Klärung vorzudringen, soll an zwei Beispielen aus dem Gebiet des Status dysraphicus erläutert werden. F. v. MÜLLER führt 1917 die Enuresis als nicht weiter analysierbares „Degenerationszeichen“ auf. Heute wissen wir, daß es sich fast ausnahmslos um ein auf der lumbosakralen Myelodysplasie (FUCHS und MATTAUSCHEK) als koordinierter Teilerscheinung des Status dysraphicus (BREMER) entstehendes Symptom handelt. Die eingehende Begründung findet sich in meinem Referat über den Status dysraphicus (1939). Damit ist das Merkmal zu einem im Rahmen unserer anatomisch-klinischen Lokalisationslehre klar verständlichen Symptom geworden, ebenso wie zahlreiche andere Einzelerrscheinungen des genannten Status (Störungen der Reflexe, der Trophik, der Sensibilität usw.). Noch klarer wird diese Differenzierung der genetisch-klinischen Konstitutionsanalyse in folgendem, von H. BORCHARDT¹ angeführten Fall, den er als typisches Beispiel einer besonderen Anhäufung zahlreicher „nebeneinander vorkommender Bildungsfehler“, d. h. also unserer „Mißbildungshäufungen“, der „multiplen Abartungen“ v. PFAUNDLERS bzw. des „Status degenerativus“ von J. BAUER anführt: Sakralteratom, Enuresis, Myelomenigocele und Spina bifida lumbosacralis, Steißbeinmangel (vgl. CURTIUS 1939, S. 218), starker Hohlfuß mit Unterschenkelatrophie, Mastdarmlähmung. All diese Symptome sowie auch die zusätzlichen Anomalien der ableitenden Harnwege (vgl. CURTIUS 1939, S. 225) lassen sich restlos auf einen schweren Status dysraphicus zurückführen und sind damit der bizarren Monstrosität und Heterogenität, die ihnen BORCHARDT zubilligen möchte, entkleidet.

Es ließen sich noch zahlreiche derartige Beispiele anführen. So handelt es sich in dem von HANHART unter den „Stigmenhäufungen“ aufgeführten Syndrom von TOCANTINS und REIMANN (Malum perforans pedis neben verschiedenen weiteren dysraphischen Symptomen und einer vielleicht akzidentell-zusätzlichen — vgl. dazu CURTIUS 1939, S. 201 — Lippen-Rachenspalte) um nichts anderes, als das von verschiedenen Autoren beschriebene Spezialsyndrom des Status dysraphicus, die Trophopathia pedis myelodysplastica (vgl. CURTIUS 1939, S. 210).

Wenn F. CLAUSSEN (1939) vom Status dysraphicus schreibt: „Unter den schon analysierbaren Fällen weiß ich keinen anderen, der an so wichtigen ärztlichen Objekten in so verschiedenen klinischen Disziplinen die Bedeutung gemeinschaftlicher phänogenetischer Analyse der Konstitution aufzeigt“, so kann man ihm darin nur zustimmen und ergänzend bemerken, daß dies durch planmäßige entwicklungsgeschichtliche und anatomische (BIELSCHOWSKY, HENNEBERG, OSTERTAG, GRUBER) klinische (BREMER, PASSOW, CURTIUS), korrelationsstatistische und genealogische (CURTIUS), auf ein Ziel gerichtete Forschungen ermöglicht wurde. Man darf bestimmt annehmen, daß entsprechende Erfolge und damit ein immer weiterer Abbau der unbefriedigenden Degenerationszeichenlehre auch auf anderen Gebieten zu erzielen sind, unter der Voraussetzung, daß die vielerorts noch übliche isoliert-kasuistische einer großzügigen, korrelationsbiologisch orientierten Betrachtungsweise Platz macht.

Isolierte Merkmale, die genealogisch oder symptomatologisch nicht bewertet werden können, gewinnen, wie wir sahen, dann erhöhte Bedeutung, wenn sie im Rahmen größerer Mißbildungshäufungen auftreten. Ist auch dies nicht oder nur in angedeuteter Weise der Fall, dann können isolierte Degenerationszeichen als bedeutungsvolle Indikatoren bestimmter Pathokonstitutionen anerkannt werden, wenn auf korrelationsstatistischem Wege in größeren, auslesefreien Reihenuntersuchungen feste, zahlenmäßig gesicherte Beziehungen ermittelt werden. So konnte z. B. HANHART zeigen, daß 5,1% von 3000 Züricher Kriminellen die sog. Vierfingerfurche der Hohlhand trugen. HANHARTS Schüler OBER-

¹ BORCHARDT, H.: Klinische Konstitutionslehre, 2. Aufl., S. 105. 1930.

HOLZER fand das Merkmal bei 668 Schweizer Schizophrenen in 3,1%, PORTIUS bei 600 genuinen Epileptikern in 7,16%, HANHART bei 466 Schwachsinnigen (unter Ausschluß von Mongoloiden) in 4,7%, RITTMEISTER bei 27 Mongoloiden in 41%. All diese Zahlen liegen erheblich über dem Wert, den HANHART für normale Europäer mit 1—1,65% angibt. Dem entspricht auch die von RITTMEISTER an 1056 Personen festgestellte Durchschnittshäufigkeit von etwa 1,5%. Auch die Vierfingerfurche kann übrigens als genealogisch nachweisbares Mikrosymptom auftreten und zwar bei den Verwandten Mongoloider (DOXIADES und PORTIUS u. a.). BRANDER konnte allerdings keine Häufung der Vierfingerfurche bei Kindern mit sonstigen Teilsymptomen des Mongolismus feststellen.

Ein scheinbar ähnlich bedeutsames Degenerationszeichen stellt nach HANHART die *Lingua plicata* dar. Unter 1109 Schwachsinnigen, Epileptikern, Kretinen, Mongoloiden, Schizophrenen und Psychopathen fand er sie in 48,8% (Norm 6,7%). Hier wäre allerdings eine weitere Differenzierung wünschenswert. Daß das Symptom bei Vagotonikern besonders häufig sein soll (EPPINGER und HESS), ist unwahrscheinlich. Nach TURPIN und CARATZALI wird die *Lingua plicata* monomer dominant vererbt (Abbildung 156).

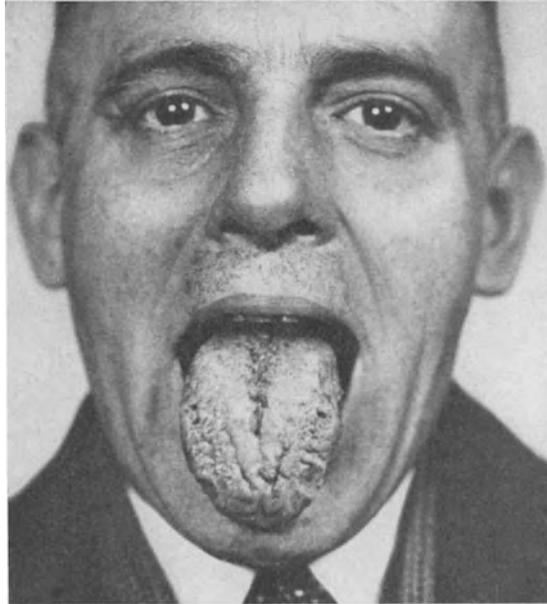


Abb. 156. 47jähriger Uhrmacher. Kompensiertes Mitralvitium. Leptosom, Größe 165,2 cm, Gewicht 55,3 kg, Thoraxumfang 86 cm, Über der rechten Scapula 23 : 11 cm großer hellbrauner Pigmentnaevus. Geringe Dorsal-Kyphoskoliose. Sonst konstitutionell unauffällig. Insbesondere keine Vierfingerfurche. Starke *Lingua plicata*.

Manche der als Degenerationszeichen bewerteten Einzelmerkmale haben sich dagegen als unhaltbar erwiesen, weil es sich um harmlose Varianten handelt, die durchaus in den Bereich der normalen Variabilität fallen, wie gewisse Ohrmuschelbildungen, etwa der DARWIN-Höcker oder die angewachsenen Ohrläppchen und die *Costa decima fluctuans* (vgl. H. FREY). Gewisse Korrelationen zwischen seltenen Ohrmuschelmissbildungen, insbesondere der Mikrotie und abnormer Konstitution sollen jedoch nicht in Anspruch genommen werden (vgl. J. SCHWALBE 1895 sowie Abb. 157).

Sind auch bei der letztgenannten Gruppe von Degenerationszeichen die höchstwahrscheinlich auch hier meist vorliegenden, erbbiologischen Beziehungen großenteils noch unklar (vermutlich handelt es sich öfters um Fälle polymerer Rezessivität, deren Erblichkeit aus banalen Gründen der Wahrscheinlichkeitsrechnung nicht nachweisbar ist¹), so können sie doch mit Sicherheit als nicht bzw. vorwiegend nicht exogen entstanden aufgefaßt werden.

Mit Recht sieht BORCHARDT in den Degenerations- oder wie er sie nennt Deviationszeichen „Abweichungen von der Norm . . . , die nicht durch solche Einflüsse hervorgerufen werden, die auch im postembryonalen Leben noch die

¹ Vgl dazu meine Ausführungen in diesem Handbuch Bd. V/2, S. 1415f.

Körperbeschaffenheit verändern“. Das letztere ist aber z. B. der Fall bei der sog. Scapula scaphoidea, die im wesentlichen nichts anderes darstellt als eine rachitische Belastungsdeformität (CURTIUS)¹. Ihre Auffassung als Symptom



a



b

Abb. 157 a und b. 30jährig. Angeborene Mißbildung des linken Ohres, Stellungsanomalie der rechten Kleinzeh.

einer Lues congenita (GRAVES) ist verfehlt (CURTIUS). Merkwürdigerweise werden auch heute noch harmlose Normvarianten als Zeichen angeborener Syphilis bewertet, so angewachsene Ohrläppchen und das Tuberculum Carabelli der Zähne (M. LUTZ 1940), obgleich durch Zwillinguntersuchungen deren Erblichkeit hundertfältig bewiesen ist (für das Tuberculum von KORKHAUS, sowie EULER und RITTER; daselbst Schrifttum).

Für die Wertigkeit eines Degenerationszeichens ist naturgemäß seine Häufigkeit in der Normalbevölkerung von größter Bedeutung. Wenn z. B. PESCH und HOFFMANN den hohen Gaumen bei 26,2% oder wenn CURTIUS, SCHWARZWELLER, EMMRICH u. a. eine Spina bifida occulta (meist von S₁) bei 15—20% der Normalbevölkerung feststellten, so ist damit ohne weiteres gesagt, daß diese Merkmale bei iso-

liertem Vorkommen eine ungleich geringere Bedeutung im Sinne von Indikatoren erblicher Abwegigkeit ihrer Träger besitzen als eine Gaumenspalte (keинmal unter 640 Epileptikern PESCHS und HOFFMANNs, in 0,6% der Berliner Vergleichsbevölkerung von CURTIUS, SCHLOTTER und SCHOLZ) bzw. die Spina bifida occulta des Atlas (9 auf 240 Wirbelsäulen, GEIPEL) bzw. der übrigen Halswirbelsäule. Groß ist auch, wie oben gezeigt wurde, der Indikatorwert der Fibrae medullares retinae, die nach einer fast 700000 Fälle umfassenden Schrifttumsstatistik CATSCHS nur bei 0,2—0,4% aller Menschen vorkommen.

Auf diesem, in vieler Hinsicht noch so dunklen Gebiet der Konstitutionslehre müssen wir uns vor laienhaften, sachlich völlig unbegründeten Behauptungen hüten.

¹ FREYS im Handbuch der Erbbiologie, Bd. 2, S. 548 (1940) als richtig unterstellte Hypothese, daß die Ausbildung des medialen Scapularandes berufsbedingt sei, konnte ich bereits 1926 als unhaltbar erweisen (1926, S. 107—111).

tungen besonders hüten. So ist z. B. LIEKs Angabe, daß wir „alle an Sakralisation leiden“ völlig aus der Luft gegriffen. R. HIRSCH konnte unter 1000 Röntgenfilmen keinen Fall von echter Sakralisation finden, desgleichen JUNGHANNS unter 155 skelettierten Wirbelsäulen.

Die hohe, auch von HANHART hervorgehobene konstitutionsdiagnostische Bedeutung der Mißbildungshäufungen kommt in ihrer relativen Seltenheit zum Ausdruck. Unter 2687 selbst Untersuchten unserer Abteilung (selbstverständlich unter Ausschluß aller Fälle, die uns wegen Mißbildungshäufung oder verwandter Anomalien zugewiesen wurden) fanden sich nur 5 Fälle von Mißbildungshäufungen oder multiplen Abartungen, d. h. 0,18%. In Wirklichkeit ist die Häufigkeit wohl noch geringer, da unsere Forschungen naturgemäß eine gewisse Auslese mit sich bringen.

Nachdem nunmehr Erscheinungsweise und Wertigkeit der Degenerationszeichen genügend behandelt sein dürften, wenden wir uns schließlich ihrer *Entstehung* zu. Dabei sind zwei Hauptgesichtspunkte maßgebend. Zunächst interessiert aus theoretischen, vor allem aber auch aus praktischen Gründen die Frage, ob es sich um eine erbliche oder peristatische Normabweichung handelt. An zweiter Stelle steht dann — sowohl bei erblichen wie nichterblichen Formen — die Frage nach den entwicklungsphysiologischen Vorgängen, die zu dem endgültigen Erscheinungsbilde geführt haben.

Aus den oben angeführten Beispielen ist zu ersehen, daß sehr viele Degenerationszeichen erbbedingt und demnach grundsätzlich nicht anders zu bewerten sind als wie andere Erbmerkmale. Dabei ist mit großer Regelmäßigkeit festzustellen, daß die Erblichkeit bei Einzelmerkmalen wie z. B. Syndaktylie, Brachyphalanie, Kamptodaktylie, Lippen-Gaumenspalte, Ptosis congenita, Spina bifida occulta, sehr häufig nachweisbar ist, ebenso bei bestimmten, auf ein pleiotropes Gen zurückzuführenden Syndromen, die sich aus mehreren degenerativen Einzelsymptomen zusammensetzen wie Status dysraphicus, Dysostosis cleido-cranialis, myotonische Dystrophie usw.

Demgegenüber steht die Gruppe der multiplen Abartungen, deren Einzelfälle in überwiegender Mehrzahl keine unmittelbaren Schlüsse auf Erbbedingtheit zulassen. Es wäre aber verfehlt, daraus schließen zu wollen, daß es sich hier stets um reine oder vorwiegend peristatisch bedingte Syndrome handelt, einerseits deshalb, weil durch genaue Familienuntersuchungen doch öfters bei Verwandten isolierte degenerative Symptome aufgedeckt werden, des weiteren wegen der oben genannten Gründe der Wahrscheinlichkeitsrechnung. Viele Symptome eines erblich mitbedingten degenerativen Syndroms entstehen wohl auch als gewissermaßen „zufällige“ Begleiterscheinungen. „Wenn eine einzelne Erbanlage bei einer ‚Mutation‘ ausfällt oder anders wirksam wird, tritt vielfach eine Störung in dem auf die Normalentwicklung eingestellten Gesamtgetriebe der Genwirkungen ein“ (A. KÜHN). LANDAUER hat auf entsprechende Weise die außerordentliche phänotypische Polymorphie seiner Krüper-Hühner gedeutet. Weiterhin kann man annehmen, daß multipel-degenerative Syndrome auch auf intrauterin-peristatischem Wege zustande kommen. НАУЮКС hat als mögliche Ursachen intrauteriner Fruchtschäden, die zur Bildung von Fehlentwicklungen führen können, folgendes genannt: Traumen, die den Mutterleib bzw. die Frucht in utero treffen, raumbegrenzende Prozesse, Komplikationen von seiten des Amnions, intrauterine Erkrankungen der Frucht, Strahleneinwirkungen und Erkrankungen der Mutter. Im allgemeinen spielen diese Momente eine geringe Rolle (OSTERTAG), wenn auch in einzelnen Fällen mit ihnen gerechnet werden muß. OSTERTAG führt als Beispiel eine mit schwerer Agraphie geborene Frucht an, die einer Schwangerschaft entstammte, welche mit starken Mitteln unterbrochen werden sollte, was zu erheblichen Blutungen geführt hatte.

Beim Versuche, Mißbildungshäufungen phänogenetisch zu erklären, besteht für „die klinische Forschung zunächst die Aufgabe, Fehlentwicklungen einzelner Teile, die durch überzufällig erscheinende Kombinationshäufigkeit eine gemeinsame Grundlage vermuten lassen, herauszuschälen, damit diese dann der entwicklungsgeschichtlichen Analyse unterzogen werden können“ (O. ULLRICH 1936). Als Schulbeispiel solcher Untersuchungen kann die Herausarbeitung des Status dysraphicus gelten. Des weiteren hat ULLRICH diesen Weg erfolgreich beschritten und gezeigt, daß ein sehr seltenes, wohl charakterisiertes Syndrom mit folgenden Hauptmerkmalen besteht: Pterygium colli (Flügel-fell), Mamillenhypoplasie, eventuell auch Mammaaplasie, Pectoralisdefekt, Beweglichkeitsdefekte im Hirnnervengebiet (besonders die N. III, VI, VII und XII betreffend), Kleinwuchs (vgl. dazu die obigen Ausführungen S. 18 u. 119). Durch Analogieschlüsse kommt ULLRICH zur Vermutung, daß diese vielen, natürlich in den Einzelfällen variierenden Symptome auf eine ontogenetische Grundstörung zurückzuführen seien, wie sie K. BONNEVILLE bei der Analyse der Mißbildungen eines Mäusestammes von BAGG und LITTLE feststellen konnte. Durch eine Lücke im Dach des 4. Ventrikels wird in einem sehr frühen Entwicklungsstadium Liquor unter die Haut gepreßt, der sich in einzelnen Blasen bis an die entferntesten Stellen des Embryonalkörpers ausbreiten und da, wo es zu einer „Arretierung“ der Flüssigkeit kommt, durch Druckwirkung bestimmte Entwicklungshemmungen hervorrufen soll. Es bleibe dahingestellt, ob diese mechanistische Hypothese auf das vorliegende menschliche Syndrom angewandt werden kann. In eigenen, 1937 kurz veröffentlichten Fällen waren neben einem Teil der oben genannten Symptome (Mamillenhypoplasie, Muskeldefekte, Kleinwuchs bzw. Pterygium colli, Mamillen- und Mammahypoplasie, Kleinwuchs) noch so viele andere Symptome vorhanden (Mikrocephalie, Amblyopie, Hemeralopie, schiefer Sehnerveneinsatz, Hypodontie, Kyphoskoliose, Hypoplasie der Hoden, Syndaktylie, Aplasie von Nägeln bzw. im zweiten Falle: Infantilismus mit fehlender Sexualentwicklung, Rippenspaltung, Halsrippe, Spina bifida occulta S₁, riesiger Pigmentnävus des Gesichts, Schwachsinn), daß ich mir eine Entstehung all dieser heterogenen Abwegigkeiten durch den Druck von Liquorblasen nicht vorstellen kann; dasselbe gilt für einige weitere selbst beobachtete sowie Schrifttumfälle. Es liegt meines Erachtens näher, derartige Fälle multipler Abartungen nach dem Vorgang LANDAUERS als Ausdruck einer zunächst nicht definierbaren, unspezifischen, allgemeinen Entwicklungshemmung zu deuten bzw. mit OSTERTAG anzunehmen, daß viele derartige „generalisierte Entwicklungsstörungen“ auf der „Manifestation ein und desselben zeitlich festzulegenden Störungsfaktors an verschiedenen Parenchymen“ beruhen. OSTERTAG, dem ein besonders großes, pathologisch-anatomisch gründlich bearbeitetes Beobachtungsgut zur Verfügung steht, zeigte z. B., daß die weit verbreiteten Einzelsymptome der RECKLINGHAUSENSCHEN Neurofibromatose auf eine solche synchrone Entwicklungsstörung zurückzuführen sind: „Die Fehlbildungen an den Nerven, am Rückenmark, die eventuell gleichzeitig zu beobachtende Dysraphie, die Ventrikeltumoren, die Hirnrindenherde und die Meningeome der Dura, ebenso wie die Acusticusneurinome“. Auch bei tuberöser Sklerose, LINDAUSCHER Krankheit und anderen erblichen Entwicklungsstörungen konnte OSTERTAG auffallend häufig Symptome der Dysraphie feststellen, ebenso wie dies bei der klinisch-konstitutionspathologischen Analyse zahlreicher Fälle mit multipler Abartung der Fall ist (vgl. unsere obigen Beispiele¹). Diese Tatsache findet nach OSTERTAG ihre Erklärung darin, daß die betreffende erblich fixierte Fehlentwicklung sehr frühzeitig auftritt und sich deshalb auch auf den Hauptvorgang der Frühentwicklung des Nervensystems, den Medullarrohrverschluß,

¹ z. B.: S. 165, S. 189, S. 190 Fall E. B., S. 195, 196.

auswirken kann. Es ist überhaupt bei der phänogenetischen Analyse von Mißbildungshäufungen daran zu denken, daß die Störung eines relativ einfachen Entwicklungsvorganges durch sekundäre ontogenetische Komplikationen zu „ganz erstaunlicher Unordnung an Stelle der ursprünglichen reinen Idealform“ führen kann (WALTER MÜLLER).

„Der ontogenetische Aufbau eines Organismus und die dabei wirksamen entwicklungsphysiologischen Prozesse sind gegenseitig so scharf und fein abgestimmt, daß eine beliebige, früh eintretende Abänderung der Struktur, Funktion oder Entwicklungsmöglichkeit einer Anlage, auch für andere Organsysteme bzw. für den gesamten Organismus tiefgreifende Folgen haben kann“ (K. BONNEVIE und N. W. TIMOFÉEFF-RESSOVSKY 1940).

Neben den bisher genannten Faktoren (mechanische Besonderheiten der Ontogenese, allgemeine, unspezifische Entwicklungshemmung bzw. pleiotrope Genwirkung) muß noch eine weitere Möglichkeit der Phänogenese multipler Abartungen erwähnt werden: In Analogie zu zahlreichen Ergebnissen der experimentellen Vererbungsforschung muß auch beim Menschen angenommen werden, daß Umweltbeschaffenheit und Restgenom („Neben- oder Modifikationsgene“) auf die Manifestierung eines Hauptgens von ausschlaggebender Bedeutung sind (DAWIDENKOW 1934, v. VERSCHUER 1934, CURTIUS-STÖRRING-SCHOENBERG 1935, CURTIUS 1939 — dies Handbuch Bd. V/2, S. 1413 ff.). Die Kombination verschiedener Erbanomalien ist dann darauf zurückzuführen, daß das eine Syndrom (z. B. der Status dysraphicus) der Manifestation des anderen (z. B. der Erbataxie, CURTIUS-STÖRRING-SCHOENBERG) oder der Lippen-Kiefer-Gaumenspalte (SCHRÖDER und HILLENBRAND 1942) Vorschub leistet.

Das auffallend „atavistische“ Aussehen vieler Entwicklungsstörungen — es sei erinnert an die Hyperthelie und ihre Ähnlichkeit mit der Milchleiste, oder an Mißbildungen im Bereich der Kiemenanlagen — hat manche Autoren dazu geführt, dem phylogenetischen Moment in der Erklärung von Entwicklungsstörungen eine besonders große Rolle beizumessen. WIEDERSHEIM sprach von phyletischen Reminiszenzen, BUNGE von progressiven Variationen. So interessant und bis zu einem gewissen Grade wahrscheinlich derartige Zusammenhänge auch sein mögen (HART), so bewegen wir uns doch hier auf wesentlich unsicherem Boden als auf dem der klinischen Genealogie, die, wie gezeigt wurde, viele Erscheinungen aus dem Gebiet der Degenerationszeichen dem Verständnis näher zu bringen vermag.

Überblicken wir die vorstehenden Tatsachen, die selbstverständlich nur einen Ausschnitt dieses großen Gebietes umfassen, so kommen wir mit HANHART u. a. zum *Ergebnis*, daß bei kritischer Berücksichtigung der ontogenetischen, statistischen und vor allem erbbiologischen Gegebenheiten die Degenerationszeichen zweifellos eine hohe konstitutionspathologische Bedeutung besitzen. O. NÄGELIS Behauptung (1920), daß all diese Merkmale lediglich als banale Indikatoren kleiner, pathogenetisch und diagnostisch völlig uninteressanter Mutationen anzusehen seien, die in mehr oder weniger zufälliger Anordnung in einem mosaikartig aufgefaßten Phänotyp gegeben seien, ist unhaltbar. Derartige isolierte banale Einzelmerkmale sind sicherlich häufig vorhanden (vgl. S. 159 unten). Mindestens ebenso häufig sind sie aber der Ausdruck einer mit ihnen korrelativ verknüpften Abwegigkeit des Gesamtorganismus oder eines seiner Systeme.

2. Die Physiologie der Konstitution.

Oben wurde eingehend besprochen, daß der Abtrennung morphologischer und physiologischer Konstitutionseigenschaften etwas Künstliches anhaftet (S. 8). Aus praktischen Gründen kommen wir aber ohne diese Schematisierung nicht aus. Es ist verständlich, wenn von manchen Seiten, z. B. H. STRAUB,

darüber geklagt wurde, daß sich die ältere Konstitutionslehre zu viel mit morphologischen und zu wenig mit funktionellen Eigenschaften, insbesondere der Art ihrer Vererbung befaßt habe. Man muß zugeben, daß für manche Fragen der Gesundheitsführung (Sport, Heeresdienst, Berufseignung) sowie der Pathogenese, Prognose und Therapie funktionelle Faktoren eine erheblich größere Bedeutung besitzen als solche morphologischer Art. In diesem Sinne haben sich u. a. auch F. v. MÜLLER und A. CZERNY ausgesprochen, der betonte, daß die Konstitution des Neugeborenen nicht an äußeren Merkmalen, wohl aber an der Reaktion auf die Ernährungsart zu erkennen sei. Bei vielen eindeutigen Konstitutionsmerkmalen versagt die morphologische Analyse vollständig. So betont BLOCH, daß die nicht erkrankte Haut des Ekzematikers und die Haut des gesunden Idiosynkrasikers „sich morphologisch, auch wenn wir die empfindlichsten histologischen Techniken zu Hilfe nehmen, nicht im geringsten von der Haut eines Nicht-Überempfindlichen unterscheidet. Nur die funktionelle Prüfung vermag die gewaltigen biologischen Unterschiede, die bestehen, aufzudecken.“

Es besteht kein Zweifel darüber, daß manche rein morphologisch ausgerichteten Konstitutionstheorien Irrwege waren. Als charakteristisches Beispiel erwähne ich die Behauptungen SPITZERS, in einer Stenose des Foramen Monroi bzw. SCHÜLLERS, in einem Mißverhältnis von Gehirn- und Schädelgröße das pathologisch-anatomische Substrat der Migränekonstitution gefunden zu haben; handelt es sich doch bei der Migräne um einen ganz ausgesprochen funktionellen Krankheitsvorgang, der von der vegetativen und cerebrospinalen, allergischen, endokrinen und psychischen Reaktionslage abhängig ist.

Es ist natürlich ebenso unmöglich wie auf morphologischem Gebiet, alle Funktionen und Funktionssysteme unter konstitutionsbiologischen Gesichtspunkten zu besprechen, d. h. ihre Variabilität, insbesondere ihre Erb- und Umweltabhängigkeit, ihre korrelationsbiologischen Beziehungen, vor allem ihren Wert im Sinne von Krankheitsdispositionen usw. Wir beschränken uns vielmehr auf einige wichtige Hauptgebiete, an denen zugleich das allgemein Wesentliche besprochen werden kann, und verweisen außerdem auf verschiedene der vorstehenden Erörterungen (S. 37, 82f, 86, 87).

Es dürfte wohl allgemeine Übereinstimmung darüber herrschen, daß vegetatives Nervensystem, Blutdrüsen, Stoffwechsel — insbesondere Blutchemismus — einerseits, cerebrospinales Nervensystem und Psyche andererseits die wesentlichsten, für die Regulationsvorgänge des Gesamtorganismus entscheidenden Funktionseinheiten darstellen. Ferner, daß diese Einheiten von ausschlaggebender Bedeutung sind für die individuelle Prägung der Person bzw. der „Persönlichkeit“; mit ihnen werden wir uns deshalb hauptsächlich zu beschäftigen haben.

a) Vegetatives Nervensystem.

„Das *vegetative System* nimmt zur Zeit eine gewisse Schlüsselstellung in der Erforschung der individuellen Reaktionsgestaltung ein“ (REDEKER). E. FRANK hält die „Erforschung des vegetativen Systems als *sedes et causa morbi* sowie als *origo constitutionis et individualitatis* für eine wichtige Aufgabe der modernen theoretischen Medizin“ (1929), und auch WEZLER spricht von der „Notwendigkeit, die eigenartige funktionelle Struktur des Individuums, also seine konstitutionell bedingte besondere Reaktionsfähigkeit auf die Besonderheiten seines vegetativen Systems zurückzuführen.“ So ist es verständlich, daß das auf dieser Grundlage errichtete Typensystem der Vagotonie und Sympathicotonie (EPPINGER und HESS 1910) eine ungewöhnliche, bis heute fortwirkende Anregung gegeben hat. Mit v. BERGMANN ist festzustellen, daß die Bedeutung des vegetativen Nervensystems noch mehr auf konstitutionsbiologischem als

auf klinischem Gebiete liegt. Damit ist die Notwendigkeit einer eingehenden Erörterung dieses Gebietes gegeben.

Die Lehre von EPPINGER und HESS hat — nach DRESEL — ihren Vorläufer in dem von O. ROSENBACH aufgestellten, von C. v. NOORDEN weiter entwickelten Begriff der „Vagusneurose“, der sich allerdings, wie die Lektüre der ROSENBACHSchen und v. NOORDENSchen Arbeiten aus den Jahren 1879 bzw. 1891 zeigt, noch weit von unserem heutigen Vagotoniebegriff entfernt. Die Bedeutung von Funktionsstörungen im Bereich des Vagus und Sympathicus für die Entstehung neurasthenischer und vasomotorischer Erscheinungen haben weiterhin schon GERHARDT, RIEGEL, LEHR, DETERMANN u. a. hervorgehoben (zit. nach OPPENHELM 1913).

EPPINGER und HESS (1910) stützten ihre Lehre bekanntlich in erster Linie auf pharmakologische Beobachtungen. Vagotoniker, d. h. Menschen mit erhöhter Erregbarkeit des „gesamten autonomen oder erweiterten Vagussystems“ (EPPINGER und HESS) sollen durch eine elektive Empfindlichkeit gegenüber dem vaguserregenden Pilocarpin gekennzeichnet sein. Man findet bei ihnen spontan, verstärkt nach Pilocarpin: starke Schweiße, Speichelfluß, Hyperacidität, Eosinophilie, Bradykardie, respiratorische Arythmie, arterielle Hypotension, periphere Durchblutungsstörungen und spastische Obstipation. Auf dieser vagotonischen Reaktionslage erwachsen mit Vorliebe bestimmte Erkrankungen, wie Bronchialasthma, Laryngo- bzw. Cardiospasmus, Magengeschwür, Colica (bzw. Enteritis) mucosa. Bei den Sympathicotonikern besteht umgekehrt eine erhöhte Disposition zu solchen Erscheinungen, die durch Adrenalin hervorgerufen bzw. gesteigert werden, wie Neigung zu alimentärer Glykosurie, Hyp- bzw. Anacidität, Tachykardie, Mydriasis, Blutdrucksteigerung usw. Schon bald nach ihrem Auftreten wurde die EPPINGER-HESSsche Lehre von verschiedenen Seiten kritisiert mit der Begründung, „daß der Begriff einer vagotonischen Disposition und einer sympathicotonischen Disposition im Bereich der normalen Persönlichkeiten“ keine Bestätigung fände (LEWANDOWSKY 1912), sowie, daß die behaupteten Gesetzmäßigkeiten in der pharmakologischen Typendiagnose durchaus nicht regelmäßig beobachtet würden. Insbesondere sei häufig bei ein und demselben Menschen eine erhöhte Erregbarkeit auf Pilocarpin wie auf Adrenalin feststellbar (LEWANDOWSKY, v. BERGMANN u. v. a., vgl. weiteres Schrifttum bei J. BAUER 1921, S. 151). Übrigens hatten schon EPPINGER und HESS auf das relativ häufige Nebeneinander sympathico- und vagotonischer Erscheinungen bei einem Menschen hingewiesen. Dazu kommt, daß ein und derselbe Mensch zu verschiedenen Zeiten gegen die entsprechenden Pharmaca, z. B. Pilocarpin ganz verschieden reagieren kann (POLLITZER, ähnlich WILDER). FRANKE und DAHLMANN betonen die menstruellen Schwankungen in der Erregbarkeit des vegetativen Nervensystems. Schließlich ist noch auf die starke Abhängigkeit der Reaktion vom Zustande der peripheren Erfolgsorgane hinzuweisen (J. BAUER, S. G. ZONDEK). Die bedeutendste Rolle spielen hier die Elektrolytverhältnisse (F. KRAUS und S. G. ZONDEK; vgl. hierzu auch G. v. BERGMANN 1926).

Zu dieser Kritik der EPPINGER-HESSschen Lehre ist folgendes zu sagen: Es ist zweifellos richtig, daß die beiden aufgestellten Typen nicht die umfassende Bedeutung besitzen, die man ihnen anfangs zubilligen wollte. Dies gilt aber ganz allgemein für alle bipolar angeordneten Typensysteme. Wie wir früher sahen, daß es nicht angeht, die Menschheit restlos in einen Lang- und einen Breitwuchstyp aufzuteilen, so muß ein derartiger Versuch naturgemäß auch bei funktionellen Systemen scheitern an der Fülle von Misch- und Übergangsformen, der relativen Seltenheit „klassischer“ Fälle und der großen Gruppe derjenigen, die sich überhaupt als vegetativ mehr oder weniger indifferent erweisen. Schon EPPINGER und HESS waren „durchaus nicht geneigt, alle Individuen teils in

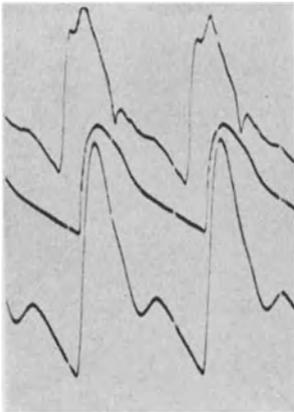
vagotonische, teils in sympathicotonische zu teilen“, sondern hatten „stets nur solche vor Augen, wo mindestens an zwei oder drei Stellen sichere Funktionsstörungen im Sinne eines erhöhten Vagotonus feststellbar waren“, und zwar „nicht nur zur Zeit der Erkrankung, sondern sowohl vor- als auch nachher“. Neuere Untersuchungen haben gezeigt, daß es auch eine umschriebene, auf einzelne Organe beschränkte vagotone Reaktionslage gibt (WEZLER, JESSERER u. a.). Bei den von der Kritik hervorgehobenen Mischfällen scheint es sich zum Teil um eine allgemeine Übererregbarkeit zu handeln, die mit starker Reaktion auf alle vegetativen Gifte einhergeht und im Gegensatz zu Vago- und Sympathicotonie durch ein starkes Schwanken des Kalium/Calcium-Verhältnisses im Serum gekennzeichnet ist (JESSERER). Aus seinen Befunden schließt JESSERER, daß „eine Ablehnung des Zustandsbildes der Vagotonie aus dem Vorkommen der sog. allgemeinen Übererregbarkeit völlig unberechtigt“ sei.

Was die oben erwähnte Kritik an der pharmakologischen Typendiagnostik anbetrifft, so ist sie heute nicht mehr aktuell, denn wir haben ganz allgemein den Glauben an die starre Gesetzmäßigkeit derartiger Tests einigermaßen verloren. Es hat sich speziell herausgestellt, daß z. B. „Atropin gar nicht am Vagus angreift, sondern dessen Funktion völlig intakt läßt“, allerdings aber die Wirkung der bei Vagusreizung produzierten chemischen Stoffe hindert (LOEWI und NAVRATIL). Atropin kann sogar unter Umständen den Parasympathicus erregen (BACKMANN). Die sympathisch innervierten Schweißdrüsen werden durch Atropin in ihrer Tätigkeit gehemmt, durch Pilocarpin gefördert (nach SCHILF). Auch die alte Vorstellung einer weitgehenden Entsprechung von Sympathicusreizung und Adrenalinwirkung kann nach neueren Untersuchungsergebnissen nicht mehr im bisherigen Umfange aufrecht erhalten werden (SCHILF). Schließlich ist es „völlig unbewiesen, daß Pilocarpin nur den Parasympathicus erregt“ (SCHILF). Man hat auf Grund derartiger Tatsachen eine neue Einteilung des autonomen Nervensystems in die cholin- und adrenergischen Nerven vorgenommen (DALE), worauf hier jedoch nicht näher eingegangen werden kann, da uns ja nur die typendiagnostische Bedeutung pharmakologischer Tests zu beschäftigen hat. Sie wird sich der Feststellung SCHILFs zu erinnern haben, daß die älteren „Schlüsse aus pharmakologischen Reaktionen für die Nervenphysiologie häufig falsch“ gewesen sind. Nach E. FRANK „ist der Versuch, durch pharmakodynamische Reaktionen vagotonische und sympathicotonische Typen voneinander zu scheiden, als mißglückt zu bezeichnen.“ Man wird deshalb mit SIEBECK (1939) in bezug auf die typendiagnostische Bedeutung der pharmakologischen Tests feststellen müssen: „Heute ist man mit der Beurteilung all dieser Versuche sehr zurückhaltend geworden, für die Krankenbeurteilung sind sie kaum von Wert“.

Auch die mechanischen Vagusreize sind wegen ihrer Vieldeutigkeit diagnostisch mit Vorsicht zu bewerten. So weist WENCKEBACH darauf hin, daß der positive Ausfall des Vagusdruckversuches häufig durch Herzerkrankungen, nicht durch konstitutionell erhöhte Reizbarkeit bedingt werde. Bei älteren Menschen soll auch die respiratorische Arrhythmie meist nicht auf einen primär, sondern auf einen durch Coronarinsuffizienz sekundär erhöhten Vagotonus zu beziehen sein (ZIEGLER). Andererseits hat LAIGNEL-LAVASTINE in neuerer Zeit wieder die Bedeutung der mechanischen Vagusreize betont und seine Anschauung durch lehrreiche Kurven belegt. Sehr aussichtsreich erscheinen die kreislaufdynamischen Untersuchungen, die WEZLER an jugendlichen gesunden Vagotonikern, Sympathicotonikern und „Normalpersonen“ vorgenommen hat, ausgehend von der Feststellung, daß man „am funktionellen Gesamtsystem des Kreislaufs aus verschiedenen Gründen die *integrativen Leistungen des vegetativen Systems* besser und genauer als an irgendeinem anderen Organsystem zu unter-

suchen“ vermöge. Außer Blutdruck und Pulsfrequenz wurden Schlagvolumen, Minutenvolumen, elastischer Gesamtwiderstand der Arterien, peripherer Strömungswiderstand zwischen arteriellem und venösem System und Herzleistung bestimmt. Damit ist die Aufstellung zahlreicher Korrelationen in einem Versuch möglich, die naturgemäß besonders gute Einblicke in die vegetative Steuerung der Organsysteme vermitteln.

Die folgenden Kurven und die beigefügten Kreislaufwerte geben ein Bild von der Verschiedenheit der bei verschiedenen vegetativen Typen gewonnenen Werte. Am zweckmäßigsten dürfte es sein, die vorbildliche experimentelle Analyse der Kreislauf funktion mit einer eingehenden klinischen Charakterisierung zu verbinden, wie letztere in den weiter unten (S. 211 f., 218 f.) gegebenen eigenen Beispielen enthalten ist.



R 811 V 10 N 1
Abb. 158 a.

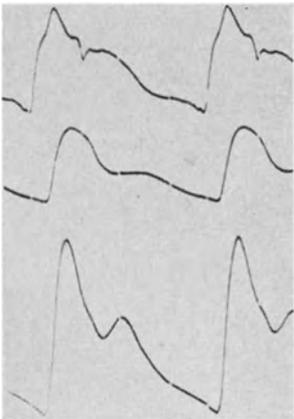


Abb. 158 b.

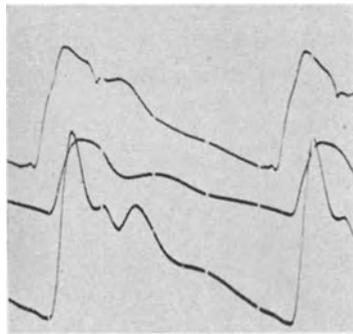


Abb. 158 c.

Zu Abb. 158 a.

$$\text{Fr/Min.} = 96; \quad p_m = 100 \text{ mm Hg};$$

$$V_M = 8,78 \text{ L}; \quad V_S = 87,2 \text{ ccm}; \quad W = 912 \frac{\text{dyn} \cdot \text{sek}}{\text{cm}^5}$$

$$E' = 2020 \frac{\text{dyn}}{\text{cm}^5}; \quad E'/W = 2,215.$$

$$\text{Herzleistung} = 18,6 \cdot 10^6 \text{ erg/sek.}$$

Zu Abb. 158 b.

$$\text{Fr/Min.} = 62; \quad p_m = 93 \text{ mm Hg};$$

$$V_M = 5,32 \text{ L}; \quad V_S = 86 \text{ ccm}; \quad W = 1413 \frac{\text{dyn} \cdot \text{sek}}{\text{cm}^5};$$

$$E' = 1700 \frac{\text{dyn}}{\text{cm}^5}; \quad E'/W = 1,188.$$

$$\text{Herzleistung} = 10,9 \cdot 10^6 \text{ erg/sek.}$$

Zu Abb. 158 c.

$$\text{Fr/Min.} = 52; \quad p_m = 102 \text{ mm Hg};$$

$$V_M = 2,82 \text{ L}; \quad V_S = 54,2 \text{ ccm}; \quad W = 2940 \frac{\text{dyn} \cdot \text{sek}}{\text{cm}^5};$$

$$E' = 1905 \frac{\text{dyn}}{\text{cm}^5}; \quad E'/W = 0,648.$$

$$\text{Herzleistung} = 6,37 \cdot 10^6 \text{ erg/sek.}$$

R 811 V 227 N 6

Abb. 158 a—c. Gleichzeitig registrierte Pulse der A. subclavia (oben), A. femoralis (Mitte), A. radialis (unten) eines gesunden Vagotonikers (V 227), einer „Normalperson“ (V 12) und eines gesunden Sympathicotonikers (V 10). Darunter die zugehörigen Kreislaufwerte: Fr Pulsfrequenz pro Minute, V_M Minutenvolumen, V_S Schlagvolumen, W peripherer Strömungswiderstand, E' elastischer Gesamtwiderstand (wirksamer Elastizitätskoeffizient des arteriellen Systems), E'/W Dämpfungsfaktor des arteriellen Systems, p_m arterieller Mitteldruck. (Nach WEZLER.)

WEZLER fand, daß „Minutenvolumen und Herzleistung in Ruhe bei den Vagotonikern unter Umständen nur etwa ein Drittel des Sympathicotonikers“ betragen; „man sieht, wie sehr das Herz des Vagotonikers in ‚Schongang‘ arbeitet.“

Wichtiger als experimentelle Funktionsprüfungen dürfte die praktisch-ärztliche Feststellung sein, ob die von EPPINGER und HESS gezeichneten Typen tatsächlich im Leben beobachtet werden und deshalb als Leitmotive dienen können, oder ob man völlig darauf verzichten muß, eine differenziertere Typisierung der vegetativen Funktionsbilder vorzunehmen. Diesen Standpunkt vertritt bekanntlich G. v. BERGMANN, der sich darauf beschränkt, die Einzelsymptome vegetativer Labilität festzustellen und alle Menschen, die in dieser Richtung auffällig sind, in der Gruppe der „vegetativ Stigmatisierten“ zusammenzufassen.

Auf Grund unserer Erfahrungen müssen wir F. HOFF (1939) zustimmen, der „eine völlige Aufhebung der Begriffe Vagotonie (besser Parasympathicotonie) und Sympathicotonie nicht sachlich berechtigt und noch weniger zweckmäßig“ findet. Mit HOFF muß weiterhin festgestellt werden: „Es gibt eine ganze Reihe von wohlumschriebenen Krankheitsbildern, die allerdings nicht durch eine allgemeine Erregbarkeitssteigerung eines Systems in seiner ganzen Ausbreitung durch den Körper, wohl aber durch bestimmte lokale Erregbarkeitssteigerungen eines oder mehrerer Organe, besonders oft in parasympathicotoner Richtung gekennzeichnet sind, und wo diese in einer bestimmten Richtung liegende Abweichung von der Norm für das gesamte klinische Bild entscheidend und ebenfalls für das ärztliche Handeln maßgebend ist“.

Auch HANHART schreibt 1934, daß von einer vorwiegend parasympathisch bzw. sympathisch sich äußernden vegetativen Labilität sehr wohl noch gesprochen werden könne. „Die klinisch so außerordentlich praktischen Ausdrücke ‚Vagotoniker‘ und ‚Sympathicotoniker‘ sind vorderhand überhaupt durch keine besseren zu ersetzen.“ Allerdings will auch HANHART, im Anschluß an W. R. HESS' Lehre des synergischen Ineinandergreifens beider Systeme zu einer höheren Funktionseinheit die Ausdrücke nicht im Sinne eines krassen Antagonismus verstanden wissen. Der Begriff der Vagotonie ist, wie E. FRANK richtig bemerkt, heute in der ärztlichen Umgangssprache durchaus eingebürgert und wird beispielsweise auch von einem Autor ohne Kritik angewandt¹, der ihn anderwärts als „überwunden“ bezeichnet hatte². Auch LESCHKE, ROMINGER, WEZLER, JESSERER u. a. wollen auf Grund ihrer Untersuchungen an dem EPPINGER-HESSschen Typensystem festhalten. ROMINGER hat die Fruchtbarkeit des Prinzips für die Kinderheilkunde dargetan. Auch von physiologischer Seite wird der Antagonismus beider Systeme anerkannt. So schreibt der auf diesem Gebiet besonders maßgebende Züricher Forscher W. R. HESS (1925): „Die Wirkung der parasympathischen Innervationskomponente stellt in jeder Beziehung das Gegenstück zu der Sympathicuswirkung dar.“

α) Die Vagotoniker.

Um zu zeigen, daß es sich tatsächlich bei den Vagotonikern nicht um „eine konstruierte Menschengruppe“ (v. BERGMANN 1926) handelt, zugleich aber um die vegetative Labilität im allgemeinen kasuistisch zu verdeutlichen, sollen einige selbst beobachtete Fälle vorwiegend vagotonischer Reaktionslage wiedergegeben werden. Sie sollen auch die an sich selbstverständliche Tatsache illustrieren, daß die einzelnen Symptomenkomplexe starke Verschiedenheiten

¹ CURSCHMANN, H.: Dieses Handbuch, 3. Aufl., Bd. V/2, S. 1454.

² Handbuch der Neurologie, Bd. 16, S. 477.

zeigen, wenn sich auch einige Achsensymptome, vor allem Obstipation und Bradykardie, weniger regelmäßig auch Hypotension, fast stets nachweisen lassen. Diese Variabilität kann nicht verwundern, wenn man an andere ein bestimmtes System betreffende Krankheitsbilder denkt. Die Osteopathyrose kann sich z. B. lediglich in blauen Skleren äußern, bei anderen Fällen dagegen in schwerster Verkrüppelung und allgemeiner Wachstumshemmung. Die hämolytische Konstitution führt bei manchen Menschen lediglich zu geringstem Subikterus, bei anderen zu starker Anämie, Milztumor, Cholelithiasis usw. Bei manchen sicheren Muskeldystrophien besteht nur ein Lagophthalmus, bei manchen myotonischen Dystrophien nur eine Katarakt. Es ist auch zuzugeben, daß sich nicht alle Symptome der nachfolgenden Fälle völlig eindeutig in das Schema der „reinen“ Vagotonie einordnen lassen. So gilt als deren Kennzeichen der geringe Spannungszustand der Gefäßwände (HOFF, BORCHARDT), während unsere Patienten meist umgekehrt angiospastische Zustandsbilder bieten (vgl. z. B. die Fälle 1, S. 211, 5, S. 214). Dazu ist aber einerseits zu sagen, daß nach klassisch physiologischen Untersuchungen Vagusdurchschneidung zu Vasomotorenlähmung führen kann (vgl. ROSEMAN), bzw. umgekehrt Vagusreizung zu Gefäßkontraktion (LOHMANN); des weiteren gehören zum klassischen Besitzstand des Vagotoniekreises Erkrankungen, bei denen sicher — wie bei der Migräne — oder wahrscheinlich — wie beim Magengeschwür — Angiospasmen eine ausschlaggebende Rolle spielen. Übrigens schilderte auch H. H. MEYER die Vagotoniker als blaß und von kühler Hautbeschaffenheit während die Sympathicotoniker eine rosige, trocken-warme Haut zeigen sollen. Auch SCHILF (1926) erwähnt die Vasolabilität der Vagotoniker, will sie jedoch, ebenso wie die Schweißneigung, nicht mit dem parasympathischen Nervensystem, sondern mit „im Blut kreisenden chemischen Körpern“ in Zusammenhang bringen. Auch Krankheitsbilder aus dem Gebiet der vasomotorisch-trophischen Neurosen, die gewöhnlich in das Gebiet der Sympathiotonie gerechnet werden, wie die RAYNAUDSche Krankheit (CASSIRER und HIRSCHFELD) können mit ausgesprochener Vagotonie einhergehen (LANDAU und HERMANN).

Schließlich ist noch die wichtige Tatsache zu erwähnen, daß nach neueren Untersuchungen (DRESEL, W. R. HESS, SCHILF, WEZLER) Sympathico- und Vagotonie gar nicht streng antagonistische Reaktionsformen darstellen, sondern im Dienst eines übergeordneten Synergismus stehen, der bestimmt wird von den jeweils geforderten Aufgaben und Leistungen der Organfunktion. Die parasympathische oder trophotrope Phase dient der Vorbereitung, die sympathische oder ergotrope Phase dem Einsatz der Organfunktion. Sympathische und parasympathische Erregbarkeit eines Organs verschieben sich demnach unaufhörlich unter dem Einfluß der jeweils geforderten Funktionsleistung (nach HANSEN).

1. Ernst G., 29jähriger Kaufmann. Erstmals als Tertianer Schwindelanfälle mit gelegentlichen Ohnmachten. Gefühl, als ob das Zimmer über ihm zusammenbräche¹. Dabei Übelkeit, Brechreiz, starke Blässe von Gesicht und Fingern. Gleichzeitig, aber auch sonst, Sehstörungen: weiß nicht, ob er mit dem rechten oder linken Auge sieht, Flimmern. Dauernd Ohrensausen, verstärkt bei den Anfällen. 9jährig Otitis media, Spontanperforation rechts, Trommelfell vernarbt; Gehör rechts etwas herabgesetzt. 26jährig Sepsis nach Mandelvereiterung (später Tonsillektomie). Danach Zunahme der Schwindelanfälle. In letzter Zeit auch tagelang anhaltend, Gefühl wie betrunken. Litt jahrelang an starker Verstopfung, die allen Mitteln trotzte. Chronisches Scrotalekzem. Vor einigen Jahren Ekzem der Achselhöhlen. Zuweilen Herpes labialis, öfters Conjunctivitis. Pruritus ani. Etwa vom 16. bis 18. Lebensjahre stets rezidivierende Gerstenkörner. Zeitweise schlagartige Übelkeit nach Sekt. Auch sonst sehr empfindlicher Magen. Öfters Magendruck und Brechreiz (auch außerhalb der Anfälle). Stets kalte Hände und Füße. Vater 34jährig gefallen. Mutter 60jährig, hat ab und zu ähnliche Ohnmachtsanfälle. Keine Geschwister.

¹ Auf die Häufigkeit von Schwindel und Ohnmachtsanfällen bei Hypotonikern weisen MARTINI und PIERACH hin (vgl. S. 215), ebenso F. A. MEYER.

Befund: Körpergröße 177 cm, Gewicht 62,5 kg. Brustumfang 89. Nach Körperbauindex (1,83), ROHRER-Index (1,14), Brustumfangsymphyshöhenindex (98,5), Brustschulterindex (42,1), Akromiokristalindex (73,3), Brustumfangsrumpflängenindex (160), proportionellem Brustumfang (50,5) und Aspekt ausgesprochen leptosomer Habitus. Nordischer Rassentyp. Erythema fugax überm Brustbein. Rote Dermographie. Leichtes Lidzittern. Hände und Füße kühl, capillarmikroskopisch an je 2 Fingern rechts und links keinerlei Strömung sichtbar, teils etwas geschlängelte, sehr enge Haarnadelformen. Thoraxorgane auch röntgenologisch o. B. Magen röntgenologisch o. B. Puls meist um 55—60. RR 105/75. „Vagotoniker“-Ekg (Doz. Dr. KORTH): auffallend große T-Zacken, leichte Verlängerung der Überleitungszeit auf 0,21. Blutbild, abgesehen von mäßiger Monocytose (10%) o. B. Senkung 3/7. Wa.R. ∅. Otologisch: die MENIÈRE-Anfälle beruhen auf „vermehrter Reizbarkeit des Otholitenapparates“ und sind wahrscheinlich vasomotorischen Ursprungs. Ophthalmologisch o. B., abgesehen von starker Lichtempfindlichkeit (sehr helle Pigmentierung). Cutantestung mit 39 Extrakten ergibt Überempfindlichkeit gegenüber Rind-, Schweine- und Hammelfleisch.

Diagnose: Vagotonie (Hypotension, Bradykardie¹, typische Ekg-Befunde, spastische Obstipation, Angiospasmen, MENIÈRE-Syndrom auf vasomotorischer Grundlage — eine ursächliche Bedeutung der alten Mittelohrerkrankung wird von fachärztlicher Seite abgelehnt). Allergische Diathese.

2. Birger H., 49jähriger Ingenieur. Vater, Vatersvater und mehrere Vatersgeschwister litten an Verstopfung. Seit dem 34. Lebensjahre starke Verstopfung. Ohne Mittel (unter anderem Cascara sagrada, Sennesblätter, Urecedin, Bitterwasser, Karlsbader Salz, Paraffinum liquidum, Agarol) 8 Tage lang kein Stuhl. Öfters auch Einläufe. Auch Diätumstellung und Darmmassage ohne wesentlichen Erfolg. Durch die Verstopfung sei er nervös geworden; ein umgekehrter Zusammenhang wird verneint. — Gelegentlich Urticaria sowie Quincke mit begleitendem Glottisödem.



Abb. 159. „Ascendentstyp“ der spastischen Obstipation mit starker Haustrierung des Colons bei Vagotonie.

Körpergröße 190 cm, Gewicht 89,2 kg. Leptosom. RR bei wiederholten Messungen an verschiedenen Tagen 90—100/70 mm Hg. Puls schwankt zwischen 56 und 72 pro Minute. Keine resp. Arythmie. Röntgenologisch ist der Bariumbrei noch nach 48 Stunden im Colon ascendens, transversum und Sigmoid. Colon stark haustriert (Abb. 159). Das Descendens ist — ebenso wie bei einer mehrere Monate zurückliegenden Untersuchung — fast frei von Kontrastbrei. Dementsprechend ist das spastisch kontrahierte Descendens zu palpieren². Relative Lymphocytose (58%). Sonst intern o. B. Psychisch (auch nach Angaben der Frau) sehr erregbar, aufbrausend, von pessimistischer Grundstimmung. Keine wirtschaftlichen oder sonstigen ernsteren Sorgen. Sehr ehrgeizig, fleißig.

Auf regelmäßige Atropingaben zeitweise Besserung der Obstipation.

Diagnose: Schwere spastische Obstipation bei Vagotonie.

3. Hans J. B., 31jähriger Beamter. Als Kind „blutarm“, schwächlich. Deshalb 1917 ins Hochgebirge verschickt. 21jährig Magengeschwür. Sehr empfindlicher Magen gegen-

¹ Diese Kombination entspricht dem älteren Krankheitsbilde der „Bradycardia hypotonica“ (M. HERZ), bei dem sich — wie bei diesem Patienten — unter anderem auch noch Schwindel, Übelkeit, Neigung zu Ohnmachten finden sollen.

² Dieser bekannte „Ascendentstyp“ der spastischen Obstipation kann für den Vagotoniker als charakteristisch gelten, da an der Grenze zwischen erstem und zweitem Drittel des Colon transversum die Innervation des Colon vom Vagus auf den Pelvicus übergeht. Durch Verstärkung des physiologischen Spasmus an dieser Stelle wird die vorliegende Obstipationsform nach geltender Ansicht bedingt (STEFF). Auch der Palpationsbefund des Descendens ist charakteristisch für die spastische Obstipationsform (STEFF).

über Alkohol, Kaffee, Süßigkeiten. Häufige Anginen¹ bis zur Tonsillektomie (21jährig). Öfters, besonders nach sportlichen Anstrengungen (Skilaut) Schwarzwerden vor den Augen. Selten kurze Ohnmachten. Dabei Schweißausbruch, Kältegefühl, Bradykardie um 48—52. Nach unkomplizierter Venenpunktion leichter Kollaps: Blässe, kalter Schweiß, Puls 48². Starke allgemeine Nervosität.

Befund: Körpergröße 176 cm, Gewicht 80,9 kg. Athletischer Körperbau. Guter Ernährungszustand. RR 120/80. Vagotoniker-Ekg: Bradykardie (56), verlängerte Überleitungszeit (0,2 vgl. Abb. 160).

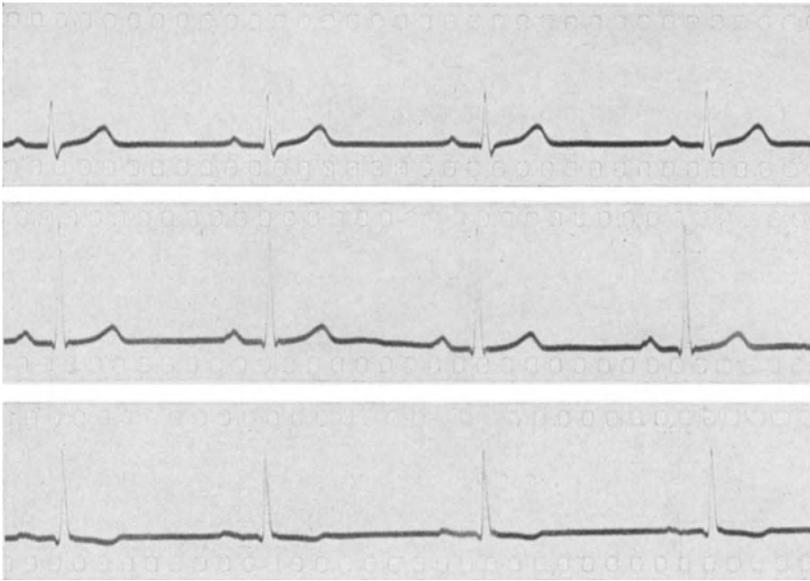


Abb. 160. Vagotoniker-Ekg: Frequenz 56. P-Q 0,2 (verlängert). Positives T₁ und T₂. Niedriges T₃.

Nüchternblutzucker und Blutzuckerversuch o. B. Säurewerte 38/53. Sonst intern o. B.

Beurteilung: Vagotoniker mit Ohnmachtsneigung. Keine sonstigen Zeichen von Vasolabilität.

4. Walter G., 44jähriger Obersekretär. Von Jugend an schwächlich. Viel krank. Einziges Kind. Schwere Jugend. Vom Vater oft verprügelt. Klagt starke Mattigkeit, Arbeitsunlust, wenig erquickenden Schlaf, schlechten Appetit, starke chronische Verstopfung. Friert leicht. Daneben zahlreiche hypochondrische Beschwerden, über die Patient seit Jahren genau Buch führt. Besonders die Stuhlverhältnisse werden von ihm genau verfolgt. Als Kind Skrofulose, Diphtherie, Scharlach, Masern. Oft Anginen. Wegen seiner Mattigkeit und Untergewichtigkeit 43jährig pensioniert (!) unter der Diagnose einer Addison'schen Krankheit, für die sich jedoch außer der Hypotonie keine Anhaltspunkte finden. Auch sonst kein greifbarer organischer Befund. Psychisch (nach eigenen Feststellungen und eingehenden Explorationen durch Herrn Oberstudiendirektor PASCHKE, Mitglied des Dtsch. Instituts für psychologische Forschung und Psychotherapie): vitalschwacher Mensch von geringer Durchsetzungskraft bei großem Geltungsstreben. Staffiert sein Leben in überkompensatorischer Weise mit allen möglichen Liebhabereien und Idealen aus. Meint, er sei zu Höherem bestimmt. War Wandervogel, später im Verein christlicher junger Männer (wegen der „anregenden Vorträge“); Lebensreformer, Naturmensch, Rohköstler. Humorlos, Egozentrisch, Wichtigtuer. Jede Erregung verstimmt ihn tagelang, kann den Ärger nicht verwinden. Große Eheschwierigkeiten. Frau primitiv, brutal, Herr im Hause. Seine Sexualität ist gering entwickelt. Niemals onaniert. Sehr sparsam. Vom Gehalt hat er sich ein Häuschen in Villenvorort erspart.

Befund: Körpergröße 174 cm, Gewicht 60 kg. Sehr magerer, ausgemergelter Astheniker. Bei wiederholten, eingehenden Untersuchungen von verschiedenen Seiten einschließlich

¹ Die Häufigkeit von Anginen bei Vagotonikern wird von EPPINGER und HESS betont.

² Bezüglich der Ohnmachten vgl. Anm. 1, S. 211.

Magensaft-, Grundumsatz-, Stuhl-, Urin-, Rectaluntersuchung, Blutstatus niemals organischer Befund erhoben außer ziemlich konstanter, seit Jahren bestehender Hypotonie (um 90/50 mm Hg) und Bradykardie (40—50). Typisches Vagotoniker-Ekg (Bradykardie, große

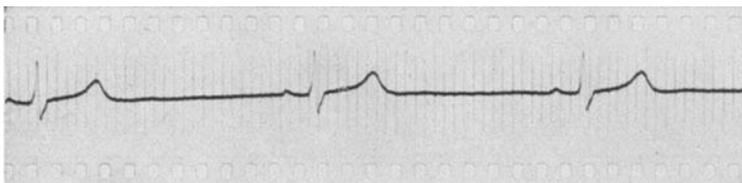


Abb. 161. Vagotoniker-Ekg. Bradykardie von 45, große T-Zacke; auffallend ruhige Kurve („Ulcus-Ruhe“ nach WAIDER).

T-Zacke, auffallend ruhige Kurve, sog. „Ulcusruhe“; vgl. Abb. 161). Starke spastische Obstipation (röntgenologisch Colon stark haustriert). Thorax röntgenologisch o. B. Otolaryngologisch o. B. Trinkversuch o. B. Zeitweise leichte Senkungsbeschleunigung (30/62, 14/39). Magen und Darm: Gastropse. Bei 2maligem Adrenalinversuch (1 mg subcutan) stieg der RR von 95/65 auf maximal 110/70, der Puls von 48 auf maximal 60. Die Reaktionen klingen schnell wieder ab. Dabei keine Glykosurie. Zuckerbelastungsversuch normal¹. Normaler Nüchternblutzucker.

Diagnose: Asthenischer, schizoid-hypochondrischer Vagotoniker mit hochgradiger spastischer Obstipation.

5. Arthur Sch., 58jähriger Versicherungsbeamter. War ein „sehr sensibles Kind“. 33jährig wegen „Neurasthenie“ im Sanatorium. Litt besonders unter Schreibkrampf. Seit dem 19. Lebensjahre in großen Abständen typische Migräneanfälle: Hemikranie, Erbrechen, Flimmern. In den letzten Jahren dabei wiederholt schwere Ohnmachtsanfälle. Auch in der Zwischenzeit sehr viel gewöhnliche Kopfschmerzen, die, im Gegensatz zur Migräne, durch Antineuralgica zu beheben sind. Verträgt keinen Alkohol, danach gleich Kopfschmerzen. Zeitweise Anfälle von paroxysmaler Tachykardie, Frequenz bis 120. Vom 37.—52. Lebensjahre chronisch rezidivierende Magengeschwüre mit sehr starkem Sodbrennen. Zeitweise Scrotalekzem. In der Jugend Hornhautgeschwür. 28jährig Gelenkrheumatismus nach Angina. Damals auch Mittelohrentzündung. Seit Jahren schwere chronische Verstopfung, derenwegen sogar eine Sphincterdehnung durchgeführt wurde.

Körpergröße 180,6 cm, Gewicht 68,6 kg, Brustumfang 89 cm. Astheniker. Nordischer Rassentyp. Leichte Dermographie. Capillaren hochgradig spastisch verengt, meist fadenförmig, zum Teil gar nicht sichtbar. RR 150/105. Puls um 60. Respiratorische Arythmie. Ekg o. B. Thorax o. B. 41% Lymphocyten, 6% Eosinophile. Rechts Macula corneae. Fehlender Würreflex. Bei Reflexuntersuchungen psychogene Nachzuckungen. Grobschlägiger psychogener Händetremor.

Beurteilung: Asthenischer Vagotoniker (Bradykardie, spastische Obstipation, Magengeschwür, Migräne). Angiospastische Diathese. Leichte allergische Diathese, Neurastheniker.

Ehefrau hatte starkes Schwangerschaftserbrechen (ebenso ihre Mutter). Dadurch eine Fehlgeburt. Wegen des Erbrechens künstliche Unterbrechung der 4. Schwangerschaft. Mutter: † 58jährig an Darmkrebs. Litt ebenfalls an Migräne. War „nervenschwach“. 30jähriger Sohn. Viel Anginen. 7jährig Gelenkrheumatismus. Als Kind Diphtherie und Scharlach.

6. 30jährige Tochter: Berta J. geb. Sch. Geburtsgewicht 3½ Pfund. Starker Icterus neonatorum, 5jährig Scharlach². Wiederholte Zahn- und Kieferhöhlenerkrankungen. Rhinitis atrophicans (HNO-Klinik). Erstmals mit 13 Jahren wurde eine „Ozaena“ festgestellt. Enuresis bis 8 Jahre. Als Kind Pavor nocturnus, schwere Träume, Sprechen im Schlaf. Menarche 16jährig. Seit dem 21. Lebensjahre Amenorrhöe. Nie gravide. In den folgenden Jahren zeitweise Hitzewallungen. Seit dem 16. Lebensjahre Migräneanfälle: kein typischer Halbseitenkopfschmerz, aber Erbrechen, gelegentlich auch Augenflimmern. Nach den Anfällen großes Schlafbedürfnis. 1 Tag nach einem Anfall am 16. 4. 37 zunehmende Ptose des rechten Oberlids. Anfall dauerte bis 18. 4. Augenärztliche Feststellung einer totalen Oculomotoriuslähmung. Gelegentlich „rotes Gesicht“ nach Meerrettich. Magenschmerzen nach Erdbeeren. Chronische Obstipation. Nach Aufregungen gebessert.

¹ Die beiden letztgenannten Befunde werden von EPPINGER und HESS als charakteristisch für Vagotoniker bezeichnet.

² Auf die besondere Scharlachdisposition der Vagotoniker haben BLOCK und KOENIGSBERGER hingewiesen.

Körpergröße 166,5 cm, Gewicht 64,8 kg, Brustumfang 91,5 cm. Mesosom. Ziemlich starke Dermographie mit ausgedehntem kollateralen Erythem. Capillaren etwas spastisch. RR 115/85. Puls 80. 49% Lymphocyten. Rechts totale Oculomotoriuslähmung (Augenklinik). *Bauchdeckenreflexe +, aber schwach und ershöpfbar.* Sonst neurologisch o. B. (auch nach Befund der Nervenklinik).

Diagnose: Ophthalmoplegische Migräne. Ovarialinsuffizienz. Vegetative, vorwiegend vagotonische Labilität.

Wie charakteristisch das vagotonische Syndrom, auch bei zunächst scheinbaren Atypien ist, zeigte mir ein 55jähriger Ingenieur, der seit dem 12. Lebensjahre an Migräneanfällen und Obstipation leidet mit ausgedehntem Magengeschwürsperforation durchmachte. Leptosomer Habitus. Blutdruck 105/60 mm Hg. Puls auch nach Liegen 80—90 pro Minute. Auf meine Frage, wie die Pulsfrequenz in früheren Jahren gewesen sei — der schizothym überkorrekte Mann führt fortlaufend Buch über seine Migräneanfälle und seine Stuhlverhältnisse —, gab der Patient mit Bestimmtheit an, in früheren Jahren einen Puls um 60 gehabt zu haben. Die jetzige Tachykardie dürfte durch senil-vaskuläre Veränderungen bedingt sein (Verhärtung der peripheren Arterien, neuerdings Nykturie). Ferner ist auf die unten erwähnte Verschiebung der vegetativen Reaktionslage zu verweisen.

All diese Menschen entsprechen also einem „*Konstitutionstyp, welcher durch allgemeine, besonders auch vegetativ-nervöse Übererregbarkeit mit besonderer Bevorzugung parasympathischer Symptombilder zu charakterisieren wäre*“ (E. FRANK).

Als wesentliches Symptom der Vagotonie lernten wir den niedrigen Blutdruck kennen. Dementsprechend handelt es sich bei Menschen mit „essentieller Hypotension“ vorwiegend um Vagotoniker (MARTINI und PIERACH). Nach diesen Autoren sind es meist leptosome, oft hypogenitale Personen mit verschiedenen vegetativen Stigmen, die zu Magendarmaffektionen und Bronchialasthma neigen. F. A. MEYER konnte dagegen keine deutliche Bevorzugung eines bestimmten Körperbautyps feststellen. Die Angabe dieses Autors, daß der vegetativen Labilität keine besondere pathogenetische Bedeutung zukomme, ist nicht genügend gestützt.

In planmäßigen Untersuchungen über die Konstitution von 200 ulcuskranken Männern, die ELISAB. KAUFMANN unter meiner Leitung durchführte, konnte gezeigt werden, daß die überwiegende Anzahl dieser Personen durch vagotonische Reaktionslage gekennzeichnet ist, kenntlich an der ausgesprochenen Tendenz zu Bradykardie und Hypotension im Vergleich mit einer gleichwertigen Normalbevölkerung (vgl. Abb. 162 und 163).

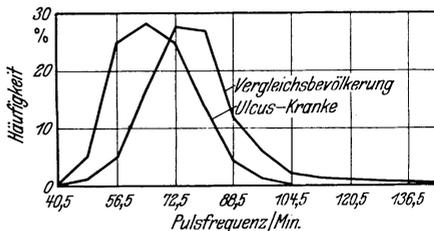


Abb. 162. Verteilung der Pulsfrequenz von 200 ulcuskranken Männern im Vergleich mit gleichaltrigen normalen Männern.

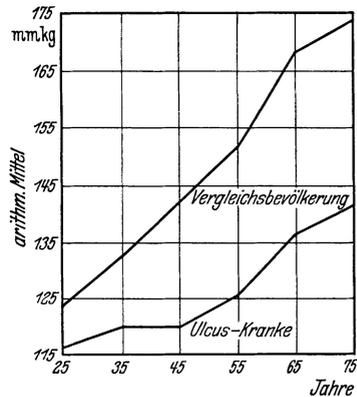


Abb. 163. Verteilung des systolischen Blutdrucks von 200 ulcuskranken Männern im Vergleich mit gleichaltrigen normalen Männern.

Durchaus entsprechende Ergebnisse hatte J. WAIDER, die bei Ulcuskranken auffallend häufig ein „vagotonisches“ Elektrokardiogramm (Bradykardie, hohe T-Zacke usw.) beobachtete.

Mit diesen Beispielen ist gezeigt, daß die Vagotonie nicht etwa eine relativ seltene Beobachtung an einzelnen Personen, sondern einen gut charakterisierten

funktionellen Konstitutionstyp darstellt, der geeignet ist, ganze Menschengruppen konstitutionstypologisch klar zu kennzeichnen und pathogenetische Hinweise zu geben.

Sehr häufig findet man bei vegetativ labilen Frauen, besonders Mädchen, Zeichen von Dysmenorrhöe. NOACK führt diese Zustände wie auch solche puerperaler Bradykardie auf einen erhöhten Vagustonus zurück, was unter anderem aus dem sehr guten Ansprechen auf Atropingaben hervorgehe.

Gegenüber diesen vorwiegend vagotonischen vegetativ Labilen sind — wie auch HOFF und E. FRANK betonen — diejenigen mit Übererregbarkeit des *sympathischen Nervensystems* wesentlich seltener. Auch EPPINGER und HESS haben ja ihre Studie ausschließlich dem Vagotoniker gewidmet und den Sympathicotoniker nur hier und da als Gegenteil erwähnt. Hier erhebt sich tatsächlich die Frage, ob ein mehr unter theoretischen Voraussetzungen konstruierter funktioneller Konstitutionstyp aufrechterhalten werden soll, dem in Wirklichkeit nur sehr unscharfe Bilder entsprechen. Wohl gibt es, wie jeder Erfahrene bestätigen wird, Menschen mit habitueller Tachykardie (eventuell mit Neigung zu Extrasystolen), lebhafter, öfters diarrhoischer Verdauung — Obstipation ist ihnen ein unbekannter Begriff — stets warmen Händen und Füßen, lebhaftem Naturell. Diese Menschen kann man aber ebensogut den Hyperthyreotikern zurechnen, zumal denjenigen unter ihnen, die eine Grundumsatzsteigerung vermessen lassen (BANSI); wir werden deshalb auf eine Schilderung des Sympathicotonikertyps verzichten können. Die Beziehung zwischen Sympathicotonie und hyperthyreotischer Konstitution wird genauer von E. FRANK (1936, S. 1048f.) und auch von ROMINGER erörtert. Dieser berichtet den interessanten Fall eines Kindes sympathicotonischer Konstitution, das einige Wochen später an einer Hyperthyreose erkrankte. Vermutlich spielen sympathicotone Züge bei der konstitutionellen Disposition zur Hyperthyreose und in ihrem Symptomaufbau eine Rolle. Von verschiedenen Seiten wurde mit Recht darauf hingewiesen, daß sich im Alter eine Verschiebung nach der sympathicotonen Reaktionslage hin einstellen kann. Es trifft dies nach meinen Beobachtungen besonders für tachykardische, klimakterische Hypertensionen zu, die vielleicht besonders bei primär ovarialinsuffizienten Frauen auftreten (vgl. z. B. die Fälle 1 und 2 S. 223).

Daß trotz der oben genannten Einschränkung der Konzeption des Sympathicotonikers auch ein kreislaufdynamisch gut charakterisierter Typ zu entsprechen scheint, geht aus den oben geschilderten Versuchsergebnissen WEZLERS hervor. Ebenso gelang es JESSERER, den Ionenhaushalt des Sympathicotonikers von dem des Vagotonikers abzugrenzen: „Während bei den vagotonen Zustandsbildern das Elektrolytgleichgewicht zugunsten des Kaliums verschoben erscheint und der Wert der K/Ca-Quote somit größer als 2 ist, ist bei der Sympathicotonie das Gegenteil der Fall: das Calcium überwiegt gegenüber dem vorhandenen Kalium und die K/Ca-Quote liegt bei diesen Zuständen unter 2.“ Klinisch bemerkenswert scheint mir JESSERERS Hinweis, daß Sympathicotoniker im allgemeinen wesentlich weniger subjektive Klagen vorbringen als Vagotoniker. Sie suchen deshalb weit seltener den Arzt auf. Dies ist vielleicht ein Grund dafür, daß der sympathicotonische, d. h. nicht hyperthyreotisch komplizierte sympathicotonische Symptomenkomplex weniger gut bekannt ist als der vagotonische.

β) Die Vasolabilen.

Ihrer konstitutionsbiologischen und klinischen Bedeutung entsprechend erfordert jedoch noch eine Gruppe vegetativ Labiler eine besondere eingehendere Besprechung, die der *Vasolabilen*. J. BAUER spricht von „dem durch eine ganz besonders hervortretende reizbare Schwäche der Vasomotoren gekenn-



^a Abb. 104a und b. Starke Dermographie mit Erythembildung sowie Erythema fugax bei Vasolabilität. ^b

zeichneten Spezialtypus der neuropathischen Konstitutionsanomalie“. Die bekannten klinischen Kennzeichen derartiger Personen sind verstärkte, lang anhaltende Dermographie (Näheres bei JUL. BAUER 1921, S. 155), Cutis marmorata (vgl. MAYER-LIST 1927), Erythema fugax — bei Nichtklimakterischen, vor allem bei Männern —, stärkere angiospastische Zustände wie Totenfinger, Akrocyanose (vgl. hierzu LAINGNEL-LAVASTINE, JACQUELIN-BONNET, MARANON, COMBY, VILLARET), habituelle Kälte der Gliedmaßenenden usw. Auch die jugendliche „essentielle“ Hypertension und die vasonerotische Form der Angina pectoris müssen wohl größtenteils hierher gerechnet werden. Bei den Trägern jenes Symptoms hat M. WERNER eine erhöhte Ansprechbarkeit des vegetativen Nervensystems nachgewiesen.

Schon die vorstehenden Fälle enthielten mehrere Beispiele konstitutioneller Vasolabilität (Fälle 1, 3, 5, S. 211 f.). Wir wollen noch die folgenden hinzufügen:

1. Alfred W., 31jähriger kaufmännischer Angestellter. 18jährig Scharlach. Oft Anginen. Enuresis (bis 12 J.). Angsträume. Während der Schulzeit öfters Ohnmachten. Leicht erregbar.

Körpergröße 180 cm, Gewicht 75 kg, Thorax 95. Mesosom. Starke Dermographia rubra mit erheblichem Randerythem. Starkes Erythema fugax (Abb. 164 a und b). RR 135/75. Puls 80. Grundumsatz normal. Capillarmikroskopisch leichter spastisch-atonischer Symptomenkomplex. Händetremor. Sonst intern-neurologisch bei eingehender Untersuchung o. B.

*Diagnose: Vasolabiler. Neurotische Züge*¹.

2. Käthe Th., 33jährige Angestellte. Leidet an starken angiospastischen Anfällen im Sinne der „Doigts morts“, dabei subjektiv und objektiv auch auffallend blasse Lippen.

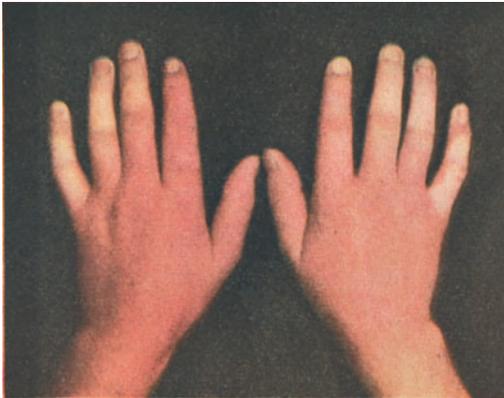


Abb. 165. „Totenfinger“ bei hochgradiger angiospastischer Diathese.

Menarche 17jährig. Menses 21/8. Hochgradige Dysmenorrhöe mit Erbrechen. Nie Kopfschmerzen. Keine Obstipation. Keine Magenbeschwerden. Untersuchung im Dezember nach Gang durch die strenge Kälte: ausgesprochene Totenfinger, entsprechende Veränderungen auch an den Füßen, leichenblasse Lippen. Nach etwa 1/2 Stunde im warmen Zimmer Abklingen der Erscheinungen. Promptes Wiederauftreten der Fingerveränderungen in kaltem Wasser. Asthenika. RR 100/65. Puls 60. Carotis- und Bulbus-Druckversuch negativ. Haut der Fingerrücken — außerhalb des Anfalls — prall gespannt, unelastisch, gerötet. Hände dann ausgesprochen rot, nicht cyanotisch. Kaum angedeutete dermatographische Reaktion (wohl als Ausdruck der extrem angiospastischen Reaktionslage). Am linken Mittel- und Ringfinger keine

Capillaren sichtbar, am rechten Ring- und Mittelfinger Capillaren nur angedeutet, schattenhaft. Auch später, sowie nach warmem Handbad, keine Veränderung des Befundes. Dorsalis pedis beiderseits nur schwierig und schwach, Tibialis postica beiderseits nicht fühlbar.

Beurteilung: Hochgradige angiospastische Diathese mit Totenfingern. Vagotonie. Ovarialinsuffizienz. Asthenie. (Abb. 165.)

3. Paul Le., 32jährig². Klagt (angeblich seit Starkstromverletzung?) über Kopfschmerzen. Übelkeit, Herzdruck, kalte Hände und Füße bestehen von klein auf. Starke Verstopfung. Wiederholt erfrorene Ohren, am stärksten während des strengen Winters 1928/29. Neurologisch, otologisch (einschließlich Vestibularuntersuchung) und intern o. B.

¹ Auch J. BAUER beschreibt bei der Dermographie diese „auffallende Fernwirkung auf die Hautgefäße, indem in einem weiten Umkreise von der gereizten Hautstelle flüchtige, unregelmäßig konturierte, mehr oder weniger scharf begrenzte, fleckige Rötungen auftreten“.

² Der Patient wurde mir neben einer größeren Zahl einschlägiger Fälle von Herrn dirig. Arzt Dr. KIPP (Nervenabteilung des Robert Koch-Krankenhauses) zugeschickt. Ihm, sowie Herrn Dr. HILTERHAUS möchte ich auch an dieser Stelle bestens danken.

Hände kalt, cyanotisch. Bradykardie (60). Ausgesprochene respiratorische Arythmie. Im Ekg auffallend hohes T₂ („Vagotoniker-Ekg“). RR 130/70. Capillarmikroskopisch: an 3 von 4 Fingern beider Hände Capillaren kaum zu erkennen; auch am 4. Finger Capillaren sehr unscharf und stellenweise unsichtbar. Strömung? Fußpulse normal.

Beurteilung: Starke angiospastische Diathese bei Vagotonie.

4. Christa W., 17jährige Schülerin. 4. 12. 40 (5 Tage vor Menses) „plötzlich ohne erkennbare Ursache frühmorgens vor dem linken Auge großes Zentralskotom“. Keinerlei vorausgehende Krankheit. Ist aber an dem Morgen statt um 7.30 Uhr um 6 Uhr aufgestanden und in einem ziemlich kalten Zimmer zu arbeiten. Dabei Frösteln. 6. 12. 40 links „von der Papille über die ganze Macula sich hinziehendes Netzhautödem in das die Art. temporalis retinae inferior eingebettet liegt. Gefäße tadellos gefüllt; zeigen normalen Verlauf. Nur die Art. temporalis inferior zeigt den Verdacht unvollständiger Füllung“. Als Ursache kommt nur eine Embolie oder ein Gefäßkrampf in Frage (Univ.-Augenklinik, Ziegelstraße)¹.

Leidet seit Menarche (14jährig) viel an kalten Händen und Füßen, sowie an häufigem Absterben der Finger; sie werden für 5—10 Minuten erst bläulich, dann ganz weiß, besonders bei Kälte; dabei manchmal heftiger Schmerz. Häufig Kopfschmerzen.

Mesosom. Körpergröße 178 cm, Gewicht 77,5 kg. Thorax 82. Akne vulgaris des Gesichts. Kleine Struma. RR gelegentlich leicht hypertensiv (135/75). Puls 114; nach Behandlung langsamer aber stets noch leicht tachykardisch (80, 88, 96). Deutliche kühle Akrocyanose der Hände und Füße. Systolisches Geräusch, Spitze. Herz sonst o. B. Deutliche respiratorische Arythmie. Sehr starke Dermographia elevata (Urticaria factitia, Abb. 166). Capillaren bei 4maliger Untersuchung im Laufe eines Jahres stets spastisch: unscharfes Bild, Capillaren sehr eng und zart, Strömung dürrig und körnig; nur an einzelnen Capillaren zu erkennen. Stellenweise ist die Strömung ausgesprochen stoßweise. Eosinophile konstant etwas hoch (4%). Sonst intern o. B.

Nach *Behandlung* (Vermeidung von Kälte und Übermüdung, Entspannungsgymnastik und Massage, Wechselfuß- und Handbäder, Bellergal) werden die Doigts morts und auch die Kopfschmerzen wesentlich seltener. Gesichtsfeld-Ausfall unverändert.

Beurteilung: Ausgesprochene, mit der Menarche einsetzende, erbliche angiospastische Diathese mit Beteiligung der Retina und irreparabilem Sinn.

5. *Mutter der Patientin:* Lilly W., 42jährige Landwirtsgattin. Als Mädchen stets kalte Hände und Füße. Mehrfach Zehen und Finger erfroren, letzteres noch vor kurzem. Nach 2 Entbindungen beiderseits Bein- bzw. Beckenthrombosen (auch die Mutter hatte Venenentzündung, ebenso deren beide Brüder). 22jährig Nagelbetteiterung linke Großzehe. Anschließend (nach Novocainspritzen?) Absterben der linken Großzehe, Amputation derselben. Viel Kopfschmerzen. Zeitweise sehr niedriger Blutdruck, einmal angeblich 60 mm Hg. Dabei sehr matt. Mäßige Obstipation. Körpergröße 171 cm, Gewicht 72,0 kg, Thorax 82,5. Mesosom. Chronische Beinödeme. Livide Verfärbung der Unterschenkel. Dorsalis pedis beiderseits nicht tastbar. Sonst intern o. B. Capillarmikroskopisch ausgesprochen spastischer, zum Teil etwas atonischer Symptomenkomplex: unscharfes Bild. Einzelne Capillaren nach Art der RAYNAUD-Formen, daneben auffallend geschlängelte Capillaren („Archiformen“).

Beurteilung: Angiospastische Diathese. Thromboseneigung.

Vatersvater von Nr. 4 70jährig an BRIGHTSCHER Nierenkrankheit gestorben. — 1 Bruder von Nr. 4 hatte als Säugling Pylorusspasmus.



Abb. 166. Starke Urticaria factitia bei erblicher angiospastischer Diathese (Totenfingerring, angiospastische Kopfschmerzen. Sehr spastisches Capillarbild bei wiederholten Untersuchungen. Spasmus einer Retinaarterie mit Gesichtsfeldausfall).

¹ Nach der Epikrise, die ich Herrn Prof. LÖHLEIN verdanke, ist letzteres „durchaus das Wahrscheinliche“, da ein Embolus nie sichtbar war (Februar 1942).

Von entscheidender Bedeutung für die Erforschung der Vasolabilität waren die umfangreichen, planmäßigen Forschungen OTFR. MÜLLERS und seiner Schule (NIEKAU, WEISS, GÄNSSLEN, PARRISIUS, L. FISCHER, HEIMBERGER u. a.), deren Studium für ein näheres Eindringen in dies Gebiet unerlässlich ist; dabei sei besonders auf MÜLLERS zusammenfassendes Werk über „die Capillaren der menschlichen Körperoberfläche“ verwiesen. Einen guten Überblick über das Schrifttum der Capillarmikroskopie vermitteln ferner zwei Referate SUCKOWS. Im Mittelpunkt der Forschungen O. MÜLLERS und seiner Mitarbeiter steht die Gruppe der „Vasoneurotiker“, d. h. der Personen, die wir vorstehend als Vasolabile bezeichnet haben, da man im allgemeinen unter Neurotikern Menschen mit vorwiegend psychogenen Krankheitsbildern zusammenzufassen pflegt. Aus diesem Grunde werden ja heute vegetative Funktionsstörungen auch nicht mehr gerne mit der älteren Bezeichnung der Organneurosen gekennzeichnet. Selbstverständlich soll damit keineswegs übersehen werden, daß Vasolabile, wie vegetativ Labile überhaupt, wesentlich häufiger als andere Menschen eine erhöhte psychische Ansprechbarkeit besitzen (vgl. S. 282/283, sowie die Beispiele S. 211 f., 223 f.)¹. Bei der Vasoneurose oder vasoneurotischen Diathese handelt es sich nach O. MÜLLER um eine Dysergie des Gefäßsystems, besonders seiner terminalen, und zwar capillären Abschnitte. Die ihr zugrunde liegende, mit einer allgemeinen vegetativen, oft auch innersekretorischen und psychischen Konstitutionsabwegigkeit einhergehende Regulationsstörung kommt zu sinnfälligem Ausdruck in dem capillarmikroskopisch sichtbar zu machenden Nebeneinander spastischer, d. h. abnorm kontrahierter und atonischer, d. h. abnorm weiter, erschlaffter Capillaren („spastisch-atonischer Symptomenkomplex“, vgl. Abb. 171, 173—176). Bei manchen Zustandsbildern, wie etwa den Totenfingern, steht das spastische, bei anderen Zustandsbildern, z. B. den Akrocyanosen oder der schon ausgesprochen pathologischen Erythromelalgie, steht das atonische Moment im Vordergrund. Den morphologischen Bildern entsprechen abnorme Funktionsweisen, die insbesondere an den Strömungsverhältnissen, sowie an dem Verhalten der Capillarwand ablesbar sind; bei abnormer Durchlässigkeit der Wand kommt es zu pericapillärer Ödembildung, die zu einer Verwaschenheit des mikroskopischen Bildes führt (vgl. Abb. 171, 173—176). Auf diese Tatsache hat auch besonders DOXIADES hingewiesen. Das funktionelle Verhalten der Capillaren wurde von der MÜLLERSCHEN Schule (HEIMBERGER u. a.) auch mittels mikropharmakologischer Untersuchungen näher erforscht. Die vasoneurotische Diathese des Kindesalters hat besonders DOXIADES erforscht (1934, daselbst Schrifttum).

In der *Ätiologie der Vasolabilität* spielen zweifellos exogene Faktoren eine wichtige Rolle, es sei nur an den Tabak, die Kälte, die bakteriellen Toxine erinnert. Auch die Art der Ernährung ist von Bedeutung, wie experimentelle Untersuchungen von GÄNSSLEN, HOFF, sowie DÖRFFEL und BOMMER ergeben haben. Andererseits dürften sich aber die meisten Autoren darüber einig sein, daß diese Schäden schon in besonders geringer Dosierung und mit besonders starkem Ergebnis bei solchen Menschen wirksam werden, die eine angeborene, und zwar meist erbliche Veranlagung zu derartigen Reaktionen in sich tragen. Man spricht deshalb von „*angiospastischer*“ bzw. *vasoneurotischer Diathese*, „*angio-neuropathischer Diathese*“ (HILLER) bzw. „*konstitutionell angiopathischer Reaktionslage*“ (RATSCHOW).

Die außerordentliche Bedeutung der Erbveranlagung zeigen Zwillingsuntersuchungen von MAYER-LIST mit HÜBENER, DOXIADES, von MARIA SCHILLER,

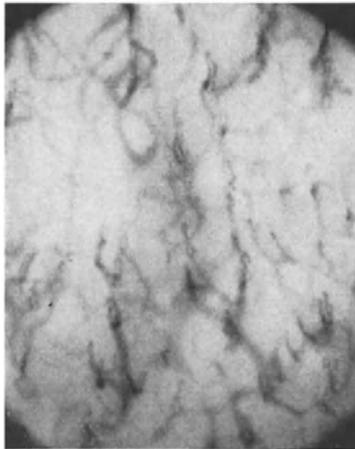
¹ Ob die Vasolabilen, wie G. H. FISCHER angibt, tatsächlich durch ganz spezifische seelische Besonderheiten in Sprache, Ausdruck, Mimik usw. gekennzeichnet sind, scheint mir recht fraglich.

sowie von LEHMANN und HARTLIEB. M. SCHILLERS Untersuchungen umfassen 275 Zwillingspaare. Bei EZ fand sich absolute Konkordanz der Capillarformen, bei ZZ relative Konkordanz in 27,2%, Diskordanz in 72,3% der Fälle. Unter 100 Zwillingspaaren LEHMANN und HARTLIEBS erwiesen sich 21 capillarmikroskopisch und damit übereinstimmend im übrigen klinischen Befund als Vasolabile. Diese letzteren Paare verteilten sich wie nebenstehend.

Auch in den normalen Capillarbildern erwiesen sich nach LEHMANN und HARTLIEB die eineiigen Zwillinge wesentlich ähnlicher als die zweieiigen. Einen weitgehend ähnlichen Befund bei EZ veranschaulicht folgende Abbildung:

Tabelle 31.

	Capillarbilder bei Vasolabilität	
	gleich	verschieden
Bei 7 EZ	6mal	1mal
Bei 14 EZ + PZ . . .	0mal	14mal



Paarling I.

Paarling II.

Abb. 167. 63 Jahre alte eineiige Zwillinge. Sehr ähnliche Capillarbilder. Oben: Linke Hand, 4. Finger. Unten: Lippen. (Nach LEHMANN und HARTLIEB.)

Den Zwillingbefunden über Vasolabilität entsprechen auch viele Familienbefunde, ohne, daß allerdings meines Wissens planmäßige Untersuchungen in

dieser Richtung durchgeführt worden wären. Zur Illustration verweise ich auf die oben (S. 111) abgebildete Stammtafel. Sämtliche 5 Geschwister weisen capillarmikroskopisch ein ausgesprochen spastisches Bild auf; daneben bestehen mancherlei andere Zeichen vasolabiler Konstitution wie habituelle Hand- und Fußkälte, Erfrierungen, Erythema fugax, Totenfinger, gesteigerte Dermographie und juvenile Hypertension. Über Einzelfälle familiärer Vasolabilität hat RÜLF berichtet.

Es ist wohl nicht möglich, die Reaktionsweise der Vasolabilen als vorwiegend sympathico- bzw. vagotonisch zu charakterisieren. So finden sich zwar unter unseren obigen Beispielen ausgesprochene Vagotoniker (Fall 2, 3, S. 218), bei den anderen werden entsprechende Hinweise aber vermißt bzw. sie sind eher als Sympaticotoniker zu bezeichnen (Fall 4, S. 219). Die Ansichten der Autoren gehen dementsprechend auch auseinander; LAIGNEL-LAVASTINE hält die chronische konstitutionelle Akrocyanose für vorwiegend sympathicotonisch, LANDAU und HERMAN dagegen halten sie für vagotonisch bedingt. Auch über die bei Vasolabilen häufigsten Habitustypen gehen die Ansichten ziemlich auseinander. K. WESTPHAL glaubt, daß die Vasolabilen meist Pykniker seien, LICHTWITZ beobachtete dagegen meist den asthenischen Typ. MARINESCO-BRUCH-BUTTU, O. MÜLLER, v. ROHDEN wollen einen hypotonischen Typ bei Leptosomen und einen hypertotonischen Typ bei Pyknikern unterscheiden. Planmäßige, genügend umfangreiche Untersuchungen liegen nicht vor, abgesehen von denen CATSCH und OSTROWSKYS, die bei den Fällen unserer Abteilung keine klaren gesetzmäßigen Häufigkeitsbeziehungen feststellen konnten.

Eine feststehende, wenn auch in vielen Einzelheiten noch zu erforschende Tatsache, der bekanntlich auch eine hohe theoretische und therapeutische Bedeutung zukommt, ist die *Beziehung zwischen Vasolabilität und endokrinen, insbesondere Keimdrüsenstörungen* (MARANNON, VILLARET, LANDAU und HERMAN, RATSCHOW u. v. a.); sie beruht auf den allgemein sehr engen Zusammenhängen zwischen Geschlechtshormonen und Kreislauf, die allerdings zum Teil keine unmittelbaren sind, sondern auf dem Wege über die Hypophyse wirksam zu werden scheinen (vgl. H. BERNHARDT). Diese Zusammenhänge erklären u. a. die zahlreichen vasomotorischen Erscheinungen bei klimakterischen Frauen und kastrierten Männern¹, sowie bei Männern im Rückbildungsalter. Im Prämenstruum kommt es zu einer Erweiterung und erhöhten Durchlässigkeit der Hautgefäße (OTFR. MÜLLER). Bei vielen Frauen wird das RUMPEL-LEEDESche Phänomen in dieser Zeit positiv. Vor und während der Periode zeigen sich konstante Schwankungen der dermatographischen Latenz (GEBERT). Hierher gehören ferner die klaren Beziehungen zwischen Vasolabilität und Pubertät, die auch in manchen der oben gegebenen Krankengeschichten zum Ausdruck kommen, ferner die eindrucksvollen Geschlechtsunterschiede in der Morbidität der Kreislauforgane. Genannt seien die überwiegende Häufigkeit der RAYNAUDschen Erkrankung und der Totenfinger bei Frauen, sowie das hochgradige Überwiegen des männlichen Geschlechts bei der Thrombangitis obliterans. Auf die experimentellen Untersuchungen über Geschlechtshormone und Gefäßsystem, sowie die derzeitigen Vorstellungen über die Physiologie und Pathophysiologie dieses Gebietes kann hier nicht weiter eingegangen werden (vgl. RATSCHOW, RATSCHOW und KLOSTERMANN, daselbst weiteres Schrifttum).

Konstitutionspathologisch besonders wichtig ist die schon von J. BAUER aufgeworfene Frage, ob „eine ganz besonders hervortretende reizbare Schwäche der Vasomotoren zu funktionellen Erkrankungen des Innervationsmechanismus der Gefäße“ disponiert. BAUER hält dies für äußerst wahrscheinlich „wenn auch

¹ Vgl. hierzu MARX: Dieses Handbuch, 3. Aufl., Bd. VI/1, S. 287.

schwer zu beweisen“. Von hergehörigen Krankheiten nennt BAUER Angina pectoris vasomotoria, intermittierendes Hinken, angiospastische Migräne, RAYNAUDSche Krankheit, Erythromelalgie.

Die ganze Problematik der Ätiologie und Pathogenese dieser Erkrankungen wird an anderen Stellen des Handbuches behandelt. Hier soll nur im Rahmen unserer Ausführungen über Vasolabilität die konstitutionelle Disposition zu Gefäßkrankheiten erörtert werden. Zunächst einige Krankengeschichten:

1. Heddy E., 60jährige Beamtengattin. 57jährig Blasenbildung auf dem Rücken des linken Zeigefingers, später auch anderer Finger. 59jährig blaurötliche Verfärbung linker Mittelfinger mit Vertaubungsgefühl. Einige Monate später auch rechter Gold- und Mittelfinger. Schließlich Gangränbildung am Endglied des linken Mittelfingers (Abb. 168). Früher öfters migräneartige Kopfschmerzen. Nur eine Gravidität trotz wiederholter Konsultation prominenter Gynäkologen und Ausführung einer ALEXANDER-ADAMS-Operation. Menopause 46jährig ohne wesentliche Beschwerden. Hat ein „ganzschwaches Nervensystem“: äußerst stimmlabill. Nach Bericht der Psychologin Dr. JOHANNA DÜRCK, der ich Patientin zur psychotherapeutischen Behandlung überwies, handelt es sich um eine im Grunde kindliche Persönlichkeit, die nie zu innerer Selbständigkeit und echter menschlicher Reifung gelangte. Ist sehr stark abhängig von der Meinung der Leute, neigt sehr zu Empfindlichkeit, heftigen Reaktionen von Ärger, Verstimmung, Gekränktheit. Schwere familiäre Schicksalsschläge (einziger Sohn hebephren) hat sie „in keiner Weise seelisch wirklich verarbeitet. Es blieb ihr nur übrig, diesem Schlag gegenüber eine völlig verkrampfte und sich selbst wie anderen gegenüber fassadenhafte ‚Beherrschung‘ zu konstruieren“.

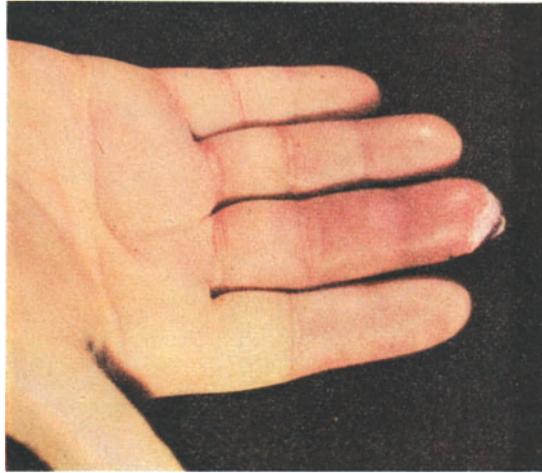


Abb. 168. RAYNAUDSche Gangrän linker Mittelfinger.

Pyknika. Körpergröße 156 cm, Gewicht 69,8 kg, Thorax 77 cm. RR 270/120—165/100 (nach Behandlung). Puls 76. Herz gering nach links erweitert. Ekg von ausgesprochenem Linkstyp. Tiefes Q₃. Hypertrophie des linken Ventrikels? Alter Hinterwandinfarkt? Capillarmikroskopisch bei 4maliger Untersuchung im Verlauf von 1/4 Jahr: stets ausgesprochen spastisches Bild, d. h. stellenweise ganz unsichtbare, stellenweise sehr enge, unscharf begrenzte Capillaren. Strömung zum Teil fehlend, zum Teil ausgesprochen körnig. Nie sog. RAYNAUD-Formen. Sonst intern einschließlich Blutzucker, Wa.R., Blutstatus (14% Stabkernige), chemische und mikroskopische Urinuntersuchung o. B. Senkung 16/40.

Mutter 60jährig † an Schrumpfnieren. Vater 57jährig † an Schlaganfall. Dessen Bruder desgleichen (56jährig). 2 Brüder um 60 Jahre an Herzschlag †. Schwester hatte bis zur Menopause starke Migräne, andere Schwester 59jährig apoplektische Hemiplegie.

Beurteilung: Postklimakterische RAYNAUDSche Erkrankung, starke, labile Hypertension. Erbliche angiospastische Diathese. Psychopathische Konstitution. Fragliche ovarielle Insuffizienz.

2. Luise K., 56jährige Beamtenfrau. 50jährig Menopause. Anschließend leichtere primär chronische klimakterische Polyarthrit, die bald ganz verschwand. Seit dem 51. Lebensjahre besteht anfallsweise auftretende intensive Rötung der Füße mit starkem Brennen, das oft „unerträglich“ Ausmaße annimmt. Kann keinerlei Hitze vertragen. Läuft deshalb im Hause nur barfuß. Zieht sich auf Einladungen die Schuhe aus. Geht — auch während des Winters — nur mit angefeuchteten Strümpfen aus, um die Füße kühl zu halten. Im Hochsommer lebt sie meist in kühlem Kellerzimmer. Benutzt zur Kühlung der Füße auch Ventilator. War wegen des Leidens ohne Erfolg bei den verschiedensten Neurologen und Internisten. Seit dem 52. Lebensjahre chronische Nagelbetteiterungen. Menarche 15jährig. Keine Gravidität trotz lebhaften Kinderwunsches. 28jährig deshalb gynäkologische Operation. Die inneren Genitalien seien zu schwach entwickelt. Bei Erregung Sehen ab und zu verschwommen. Von jeher viel kalte Füße und Hände. Leicht errötet. Etwa seit dem

46. Lebensjahre allmählich zunehmende hochgradige Nervosität: Geräuschempfindlichkeit, starke innere Unruhe, Schlaflosigkeit, Erregungszustände, öfters depressiv verstimmt.

160 cm groß, Gewicht vor Behandlungsbeginn 70 kg, zur Zeit 52 kg. Mäßig korpulent. Pyknika. Gesicht gerötet. Leichte Lippencyanose. Starke, lang anhaltende Dermographie mit Bildung von kollateralem Erythem. Etwas Paradentose. Mammae hypoplastisch.



a

b

Abb. 169a und b. Erythromelalgie vor und nach Behandlung.

Fingernagelfalz überall gerötet, atrophisch. Trophische Störungen der Fingernägel: längs und quer gerillt, zum Teil sehr weich. Beide Füße etwa vom Knöchel abwärts diffus stark gerötet mit leicht cyanotischer Komponente (Abb. 169a und b). Capillarmikroskopisch bei der ersten Untersuchung nirgends irgendwelche Capillaren zu sehen! Später bei

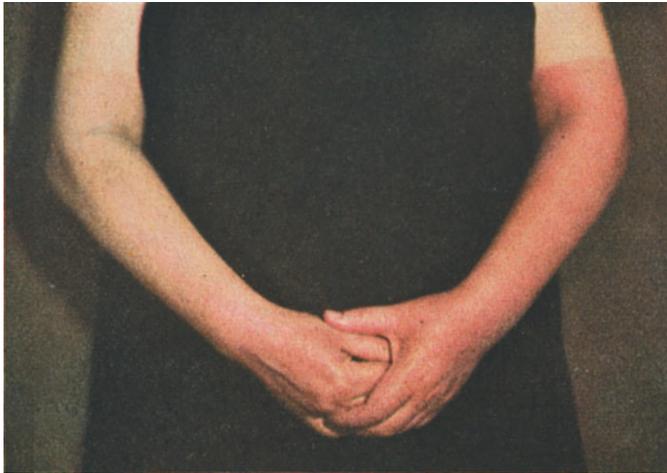


Abb. 170. RUMPEL-LEEDE-Phänomen frisch und 24 Stunden alt bei Erythromelalgie.

wiederholten Untersuchungen im Verlauf von 4 Jahren stets deutlich spastisches Capillarbild (Capillaren größtenteils sehr eng, stellenweise gar nicht zu sehen; Strömung teils körnig, teils unsichtbar. Bild häufig unscharf). RR zu Beginn der Behandlung 280/140. Sinkt danach bis zu 150—165/95. Puls 80—90. Im Ekg fragliche Linkshypertrophie. RUMPEL-LEEDE deutlich +. Noch nach 24 Stunden sind die Petechien deutlich sichtbar (Abb. 170).

Histaminrefraktäre Anacidität. Intern sonst o. B., einschließlich Trinkversuch, Blutchemismus, Urinuntersuchung, Blutstatus, Wa.R. usw. Augenhintergrund: Arterien sehr eng. Deutliche Kaliberschwanungen, positives Kreuzungsphänomen. Papillen beiderseits

etwas grau (Augenklinik der Charité). Uterus und Ovarien ausgesprochen hypoplastisch (Prof. KAUFMANN, Charité-Frauenklinik).

Die Behandlung bestand in strenger, zeitweise vegetarischer Diät, Safttagen, sedativ-spasmolytischen Medikamenten. Progynoneinspritzungen und Psychotherapie. Es ist dadurch gelungen, den Gesamtzustand wesentlich zu bessern.

Beurteilung: (Postklimakterische?) Erkrankung des arteriellen Systems (nicht fixierte Hypertension, angiospastische Fundusveränderungen). Seit dem Klimakterium starke Erythromelalgie bei angiospastisch-vasoneurotischer Diathese. Angeborene Ovarialinsuffizienz. Neurotische Persönlichkeit.

3. Werner N., 29jähriger Kaufmann. Starke Schmerzen in beiden Beinen besonders nach Gehen. Füße kalt, cyanotisch. Pulse der Dorsalis pedis, Tibialis postica und Poplitea beiderseits fehlend. Radialpuls links nur schwach fühlbar. Trockene Gangrän der rechten Großzehe. Bei kaltem Waschen schon seit der Kindheit auch Cyanose der Finger. Manchmal Totenfinger ohne Schmerzen. Von jeher viel kalte Füße. Früher starker Raucher. Mesosom. Guter Allgemeinzustand. RR 135/85. Hände kühl. Capillarmikroskopisch ausgesprochen spastisches Bild: An 3 von 4 Fingern beider Hände sind die Capillaren kaum zu erkennen, soweit zu sehen mäßig geschlängelte Haarnadelformen. Nur an 2 Fingern geringe Strömung zu sehen. Übriger Befund bei stationärer Beobachtung o. B. Nach Adventitia-Resektion der Art. femoralis (Prof. H. KRAUSS) beiderseits wesentliche Besserung, aber immer noch mäßige Dysbasia interimittens.

Diagnose: Thrombangiitis obliterans bei ausgesprochener, generalisierter angiospastischer Diathese.

4. Max Kl., 35jähriger Fleischer. Seit 1½ Jahren heftige Schmerzen linker Fuß, so daß er morgens kaum auftreten kann. Längere Zeit auf „Senkfüße“ behandelt. Absterben der Großzehe. Linker Fuß im ganzen livider als rechts. Unterschenkelvarizen. Mehrmals „Venenentzündungen“. Täglich 10 Zigaretten. Einmal Ohren erfroren.



a



b

Abb. 171 a und b. Capillarbefunde bei Thrombangiitis obliterans.

Mittelgroß, Gewicht 62,5 kg. Mesosom. RR 125/75. Puls 68. Auch sonst außer nachstehenden Befunden intern o. B. Unterschenkelgefäße röntgenologisch o. B. Augenhintergrund o. B. Ohren bläulich-rot. Linker Fuß leicht cyanotisch. Dorsalis pedis und Tibialis postica links nicht fühlbar. Hände und Füße auffallend kalt. Capillarmikroskopisch hochgradig pathologisches Bild im Sinne eines starken spastisch-atonischen Symptomenkomplexes mit ausgesprochenen RAYNAUD-Formen: die betreffenden Capillaren sind unförmig wurstartig verdickt (Abb. 171), vor allem im venösen Schenkel. Das ganze Bild ist verschwommen. Einzelne stark spastische Capillaren nur schattenhaft zu sehen (Abb. 171 b). Strömung an den meisten Fingern nicht zu erkennen. Zeitweise an Schienbein und Fußrücken kleine gerötete, erhabene Stellen. Nach Ansicht der Hautpoliklinik lokale Hautdurchblutungsstörungen.

Auf intensive Padutin-Behandlung und starke Einschränkung des Rauchens weitgehende Besserung, so daß Patient seit 6 Jahren ohne wesentliche Beschwerden stark arbeitet.

Diagnose: Thrombangiitis obliterans bei allgemeiner angiospastischer Diathese.

5. Marg. Schl., 47jährige Beamtengattin. Seit dem 40. Lebensjahre Herzkrämpfe: Zusammenkrampfen, Atemnot, Schwächegefühl. Verstärkt nach Fliegeralarmen. In früheren Jahren ähnliche Anfälle, aber vorwiegend mit Drehschwindel. Wiederholt Kuren in Kudowa. Viel kalte Hände und Füße. Stuhlgang normal. Öfters depressiv verstimmt. Als Kind Diphtherie, Scharlach und Masern. 26jährig während der ersten Gravidität Beinvenenthrombose mit Lungenembolie. Die Thrombose wiederholte sich auch nach dem zweiten und dritten Partus. Vor dem 1. Partus (Zwillinge, beide †, das ♀ Kind war Fetus papyraceus) präeklampsische Schwangerschaftsniere: starke Gesichts- und Unterschenkelödeme, 2/100 Eiweiß, RR 195/125. Auf Aderlaß von 700 ccm Rückgang der Ödeme und des Blutdrucks (165/110). Bei Entlassung nach dem Partus RR normal, nur noch geringe Albuminurie.



Abb. 172. Starke Cutis marmorata sowie spastisch-atonischer Symptomenkomplex bei hochgradiger angiospastischer Diathese.

Körpergröße 161 cm, Gewicht 81,4 kg, Thorax 92. Pyknika. Ausgedehnte Rosacea von Wangen und Nasenspitze. Leichte Cyanose der Lippen und Mammae. Auffallend starke Cutis marmorata der Arme (Abb. 172) und des Rückens. Auffallende Cyanose der Nägel. Alte Ulcera cruris. Fußarterien o. B. Schwere Retinitis angiospastica: außerordentlich starke Schlingelung und Verengerung der Netzhautgefäße mit breiten Reflexstreifen und Kaliberschwankungen, ausgesprochene Kreuzungsphänomene (Univ.-Augenklinik, Ziegelstraße). Capillarmikroskopisch ausgesprochen spastisch-atonischer Symptomenkomplex mit auffallend langen Capillaren. Das Nebeneinander erweiterter und spastischer Capillaren ist auf Abb. 173—176 deutlich zu sehen, ebenso der Wechsel in der Capillarinjektion an verschiedenen Untersuchungstagen; auch das Strömungsbild ist wechselnd (zeitweise an einzelnen Fingern keinerlei Strömung sichtbar). RR 165/100, Puls 60. Herz erheblich nach links vergrößert. Ekg und übriger interner und neurologischer Befund normal (einschließlich Rest-N, Wa.R., Blutzucker, Blutbild, Gerinnungs-, Blutungs- und Senkungszeit, Thrombocytenzahl, chemischem und mikroskopischem Urinbefund).

Mutter † 54jährig an Gehirnembolie nach Venenentzündung. Hatte wiederholt Venenentzündungen. Vater † 74jährig an Zuckerkrankheit. 60jährig Prostataoperation. 2 gesunde Schwestern.

Beurteilung: Erkrankung des arteriellen Systems (Angina pectoris, Hypertension, Retinitis angiospastica) auf der Grundlage einer angiospastischen Diathese, die auch für die Schwangerschaftsniere (Präeklampsie), wahrscheinlich auch für die familiäre Thrombophilie und Emboliedisposition verantwortlich zu machen ist (vgl. S. 228).

6. Walter N., 40jähriger Gärtner. Von Herrn Prof. LÖHLEIN unserer Abteilung überwiesen mit der Mitteilung, daß etwa seit dem 29. Lebensjahre ein ausgesprochenes juveniles Glaukom des rechten Auges bestehe; später Glaukom beiderseits. „Hier muß eine Disposition im Sinne des Gefäßsystems oder der Gefäßinnervation angenommen und als konstitutionell angesprochen werden“. Schwitzt von jeher auf rechter Gesichtshälfte stärker als auf der linken. Stuhl täglich 2mal. In den letzten Jahren öfters Schwindel, Zittern, Herzklopfen. Schlechter Schlaf, leichte Erregbarkeit. Bei Arbeiten und Bücken Hitzewallungen zum Kopf. Häufig kalte Füße.

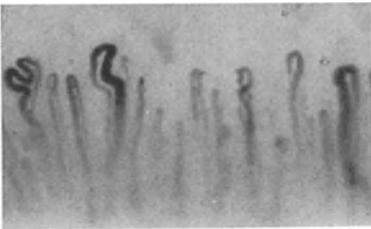


Abb. 173. Rechter Ringfinger 16. 10. 40.

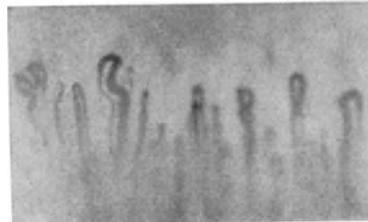


Abb. 174. Rechter Ringfinger 18. 10. 40.



Abb. 175. Linker Ringfinger 16. 10. 40.



Abb. 176. Linker Ringfinger 18. 10. 40.

Athletiker. Nach den Indexwerten leptosom-athletisch. Körpergröße 170,3 cm, Gewicht 65 kg, Thorax 88. Geringe Struma. Status dysrhythmicus (Enuresis bis 12 Jahre, Trichterbrust, Spina bif. occ. S₁, offener Hiatus sacralis, Hypertrichosis sacralis). RR 140/75, Puls 88. Starke Dermographie mit erheblicher Gänsehautbildung. Starke Cyanose der Hände, geringe der Füße. Capillarmikroskopisch überall sehr unscharfes Bild. Ekg o. B. Auch sonst intern-neurologisch o. B.

Diagnose: Vasolabilität bei juvenilem Glaukom.

Nach OTFR. MÜLLER bestehen kontinuierliche Übergänge zwischen der noch dem Normbereich angehörigen Vasolabilität („vasoneurotische Diathese“) und den oben genannten Erkrankungen (Morbus Raynaud, Erythromelalgie usw.), was vollständig unseren eigenen Erfahrungen entspricht. Aus den Krankengeschichten geht hervor, daß die Kranken von jeher an vasoneurotischen Erscheinungen wie Hand- und Fußkälte, Totenfingern, Akrocyanose, Neigung zu Erfrierungen usw. gelitten haben. Für O. MÜLLER sind die Frühstadien der RAYNAUDSchen Krankheit nichts anderes als ein besonders stark ausgeprägter spastisch-atonischer Symptomenkomplex. Diese einheitliche Zusammenschau ist aber unseres Erachtens auch weiter auf andere, sog. „organische“ Formen peripherer Gefäßleiden, wie z. B. die Thrombangiitis obliterans auszudehnen. Dafür sprechen verschiedene Tatsachen: zunächst handelt es sich bei diesem Leiden, entgegen manchen Auffassungen des Schrifttums, nicht um eine rein örtliche, sondern um eine allgemeine Gefäßerkrankung. Mit zunehmender Kenntnis von Sektionsbefunden hat sich der grundsätzliche Systemcharakter des Leidens immer mehr herausgestellt. Es ist aber auch schon aus klinischen Tatsachen zu entnehmen, u. a. den anginösen Beschwerden mancher BUERGER-Kranker, des weiteren besonders den, nach unseren Erfahrungen fast regelmäßig vorhandenen, capillarmikroskopischen Befunden¹. Die klinischen Erscheinungen des Leidens sind zweifellos zu einem erheblichen Teil spastischer, d. h. funktioneller Natur. Andernfalls ließen sich, wie v. HASSELBACH richtig bemerkt, die Erfolge einer operativen Ausschaltung der Gefäßinnervation und — wie wir hinzufügen möchten — die öfters doch eindeutigen Erfolge anderer Behandlungsmaßnahmen nicht verstehen. „Eine gewisse spastische Komponente besteht also beim Krankheitsbild ganz zweifellos“ (v. HASSELBACH). Mit DIETRICH und RATSCHOW (bei denen diese Anschauung eingehend begründet wird) scheint es mir sogar wahrscheinlich, daß das spastische Moment in der Pathogenese der Thrombangiitis obliterans den Krankheitsprozeß einleitet. „Die Gefäßveränderungen wären damit nicht Ursache, sondern gewebliche Folge einer funktionellen Durchblutungsstörung im Sinne einer Ernährungsstörung der Gefäßwandelemente“ (RATSCHOW). Auch CASSIRER und HIRSCHFELD kommen zum Ergebnis, „daß der Gegensatz zwischen dem Heer der Trophovasoneurosen und den Fällen der juvenilen Spontangrän (mit dem Befund der Endarteriitis obliterans) nicht mehr unüberbrückbar erscheinen wird, daß es sich vielmehr letzten Endes doch um ein großes Gebiet handeln wird“. Für SPATZ ist es „wahrscheinlich, daß bei der v. WINIWARTEB-BUERGERschen Krankheit funktionelle Gefäßstörungen, die wieder völlig zurückgehen, häufig den Gefäßverstopfungen vorausgehen“. Der Autor weist nachdrücklich auf die Wichtigkeit einer eingehenden Anamnese über vasomotorische Erscheinungen hin. Für eine derartige Auffassung sprachen schließlich auch erbbiologische Befunde. So berichtet REICHERT über die Familien von 3 BUERGER-Kranken. Die Schwester des einen Patienten litt an starker Migräne, sein Vater an schwerer Coronarsklerose, sowie einer Gangrän des Beines (Morbus Buerger?). Auch 2 Vaterbrüder litten an Coronarsklerose und Lungeninfarkt, eine Base an Angina pectoris. Auch in der Familie des zweiten Patienten fanden sich mehrere Gefäßkranke. Auch unter den Verwandten unserer obigen Fälle peripherer Gefäßerkrankungen

¹ Näheres hierüber in v. HASSELBACHS Monographie S. 59.

finden sich — wahrscheinlich infolge fehlender Eigenuntersuchung nur vereinzelt — Gefäßlabile (Nr. 2, 5).

Somit glaube ich, daß RATSCHOW recht gegeben werden muß, wenn er im Sinne OTFR. MÜLLERS „eine einheitliche Auffassung der Morphogenese aller organischen Strukturveränderungen bei peripheren Durchblutungsstörungen“ für wahrscheinlich erachtet.

Die ätiologisch-pathogenetische Bedeutung der Vasolabilität, insbesondere der angiospastischen Diathese im engeren Sinne, geht aber weit über das Gebiet der zuletzt genannten Erkrankungen hinaus. Erwähnt seien nur noch essentielle, insbesondere juvenile Hypertension, Arteriosklerose, Thrombose und Eklampsie, ohne, daß es möglich wäre im Rahmen dieses Kapitels, auf diesen großen Fragenkomplex näher einzugehen. Unsere Fälle 1 (RAYNAUDSche Krankheit), 2 (Erythromelalgie) und 6 (arterielle Erkrankung) zeigen uns die Kombination peripherer Durchblutungsstörungen bei angiospastischer Diathese mit Hyperten-

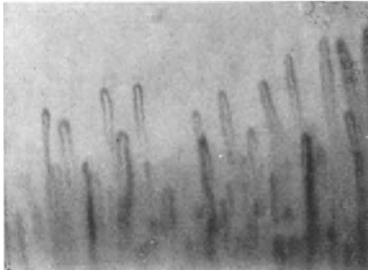


Abb. 177. Normale Capillare am Fingernagelfalz.

sion. Der letztgenannte Fall ist schließlich noch lehrreich zur Illustration der auf diesem Boden entstandenen Schwangerschaftsnier (Präeklampsie) und erblichen Thrombose- und Embolieneigung. Daß bei der Entstehung der Eklampsie spastische Momente im Sinne von PALS pressorischen Gefäßkrisen, charakterisiert durch „temporäre Kontraktionsstürme aller Arteriolen“ (MÜLLER und HÜBNER) eine ausschlaggebende Rolle spielen, wird heute allgemein angenommen (Näheres bei HILLER 1936, S. 268). Die Zusammenhänge von Angiospasmen und Thrombose sind ebenfalls bekannt (vgl. LICHTWITZ 1936, S. 349). Darüber

hinaus ist, wie HILLER sehr richtig ausführt, darauf hinzuweisen, daß im Rahmen der angiospastischen Diathese „die verschiedenen klinischen Syndrome durchaus nicht immer eigentliche Krankheitseinheiten darstellen, sondern daß recht häufig verschiedenartige Kombinationen angioneurotischer und allgemein vegetativer Störungen sich zu klinischen Bildern mit von Fall zu Fall wechselnder Symptomatik, welche sich einer strengen Klassifizierung entziehen, verbinden.“ HILLER betont im Anschluß an WILDER, „daß angesichts der Vergesellschaftung verschiedener Symptome im einzelnen Fall eine strenge Einteilung in bestimmte Krankheitsbilder sehr mißlich ist. CASSIRER hat versucht, die Vasoneurosen streng zu gruppieren. Treten aber Angiospasmen — wie so oft — in verschiedenen Gefäßgebieten auf, so ist es gelegentlich kaum mehr möglich zu sagen, welches Symptom dominiert und den Namen für das ganze Syndrom abgeben soll. Man sieht manchmal Kranke z. B. mit Urticaria, QUINCKESchem Ödem, Akrocyanose und migränösen Anfällen, bei welchen sich diese funktionellen Störungen in so buntem Wechsel abspielen, daß man den Verhältnissen Gewalt antut, wollte man da etwa von einem Migränekranken mit anderweitigen angiospastischen Symptomen sprechen. Selbst die sog. genuine Hypertension tritt gelegentlich nur wie ein Symptom einer angioneuropathischen Diathese auf.“

Hier sei anhangsweise noch auf W. JAENSCHS „morphologische Capillarstrukturdiagnostik“ hingewiesen, die einen Teil seiner „psychophysiologischen Konstitutionsdiagnostik“ ausmacht. (Näheres u. a. bei W. JAENSCH 1934, 1938, W. JAENSCH und O. GUNDERMANN). JAENSCH hat eine Theorie der „Morphogenese der Hautcapillaren“ aufgestellt, die er zur diagnostischen Beurteilung des Reifegrades, besonders von Kindern, heranzieht. Die normalen Haarnadelcapillaren (vgl. Abb. 177) sollen das Endstadium des Entwicklungs-

vorganges darstellen, weshalb sie als „Neocapillaren“, ihr Bau als „Neostruktur“ bezeichnet werden. Den anderen Pol dieser Reihe bilden die unausgereiften Capillarformen wie sie physiologischer Weise nur beim Embryo und Säugling beobachtet werden (Archicapillaren“, „Archistruktur“). Sie entsprechen zum Teil den Bildern wie sie von anderen Autoren als Teppichklopperformen bezeichnet werden, d. h. es handelt sich um vielfach verzweigte und teils knäuelartig gestaltete Capillaren. In diesem Stadium des Capillarbildes läßt sich der senkrecht zu den Capillaren verlaufende subpapilläre Plexus noch deutlich sehen, während er bei den Haarnadelformen („Neocapillaren“) normalerweise nicht mehr sichtbar zu machen ist.

Zwischen diesen beiden Extremen kommen nun nach JAENSCH sowie ergänzenden Untersuchungen HOEPFNERs alle möglichen Übergänge, ferner verschiedenartige Untervarianten vor, die dadurch erklärt werden, daß es in verschiedenen Phasen der Capillarreifung zu Hemmungen und dann wieder zu neuen Entwicklungsantrieben kommen soll. Weitere Einzelheiten müssen den genannten Arbeiten entnommen werden. Auch die Referate SUCKOWs gehen auf das Gebiet näher ein.

JAENSCH hat nun auf Parallelen zwischen Archistruktur der Capillaren und verschiedenartigen, insbesondere intellektuellen Entwicklungshemmungen, endokrinen Störungen — vor allem Kretinismus — und sonstigen Abwegigkeiten der Gesamtkonstitution hingewiesen. Die Beziehungen zwischen Haut- (Capillar-) Gestaltung und Schwachsinn möchte

JAENSCH darauf zurückführen, daß beide Organe als Ektodermabkömmlinge ein ähnliches Entwicklungstempo aufweisen. Diese Hypothese besitzt nach unseren früheren Ausführungen über Systemkrankheiten und Keimblattzugehörigkeit wenig Wahrscheinlichkeit und wurde u. a. auch von SEMENAS als unbewiesen abgelehnt. Archicapilläre Capillarbilder sollen nach JAENSCH (1938) bei etwa 3—5% der Normalschüler, dagegen bei etwa 10% der Hilfsschüler anzutreffen sein.

In früheren Veröffentlichungen werden allerdings wesentlich höhere Zahlen genannt: „Hemmungsbilder“ in Kassel bei 66,6% der Hilfs- und bei 11,5% der Normalschüler (zit. nach SUCKOW 1934). Nach JAENSCH sollen diese starken Schwankungen mit regionären Besonderheiten der Kropfhäufigkeit zusammenhängen, was aber von DELBRÜCK bestritten wird, da er trotz gleicher Kropfdurchseuchung große Unterschiede der Capillarhäufigkeit in Göttingen und Hannover feststellen konnte. Auch EUGSTER findet neuerdings (1941) an einem großen, kritisch bearbeiteten Beobachtungsgut nur unbedeutende Unterschiede in der Häufigkeit abwegiger Capillarformen bei Kropfträgern und Kropffreien. GEHRI hatte ebenfalls in der Schweiz bestätigt, daß bei etwa $\frac{2}{3}$ der Kretinen schwere und bei etwa $\frac{1}{3}$ derselben mittelschwere Capillarveränderungen im Sinne JAENSCHs vorkommen. Ein für die Hypothyreosen charakteristisches Capillarbild konnte er jedoch nicht finden. KREYENBERG macht auf das zweifellos vorhandene subjektive Moment in der Beurteilung der einzelnen Capillarformen aufmerksam¹.

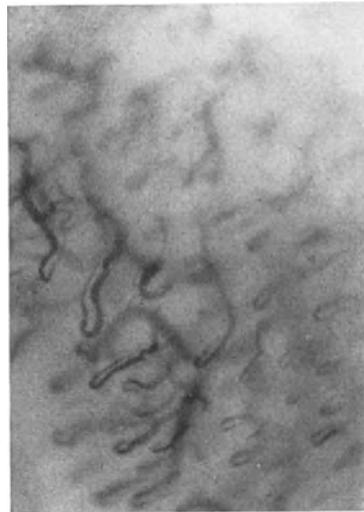


Abb. 178. Wirres „archicapilläres“ Flechtwerk. Erbliche Neurofibromatose. Migräne. Hypertrichose. Schwer degenerative Familie. (Vgl. KLINGER: Z. menschl. Vererb. u. Konstit.lehre 21, 326.)

¹ Ein „archicapilläres“ Bild bei kindlicher Hypothyreose zeigt Abb. 12, S. 44.

Diese Befunde und Anschauungen JAENSCHS sind von verschiedenen Seiten nachgeprüft worden und fanden teils — wenn auch des öfteren in bedingter Weise — Bestätigung (HOEPFNER, WITTNEBEN, KAHLE, GEHRI und bezüglich des Hypothyreoidismus POWDERMAKER, LANGROD, SCHMIDT, STEFKO, M. SCHILLER, SCHMIDTMANN), teils Ablehnung (BRIEGER, DELBRÜCK, UBENAU, DOXIADIS und POTOTZKY, KARGER, GERENDASI, KREYENBERG, FATTOWICH, KNITTEL, O. MÜLLER, POPEK, SUCKOW und HEINZE, SEMENAS u. a.) Eine eingehende kritische Besprechung von JAENSCHS Untersuchungen und Hypothesen gibt O. MÜLLER (1937—1939). Die früher von JAENSCH geäußerte Anschauung, daß es eine besondere Form „archicapillären Schwachsinn“ gäbe, dürfte kaum mehr aufrecht zu erhalten sein.

Angesichts der starken Widersprüche müssen das JAENSCH-HOEPFNERsche morphogenetische Capillarschema, sowie JAENSCHS Anschauungen über die Entsprechungen von Capillarbild und Persönlichkeits- insbesondere Intelligenzentwicklung noch als unbewiesen gelten.

Wie die konstitutionelle Besonderheit der Gefäßreaktionen, so ist auch diejenige der *Temperaturregulation* eng an das vegetative Nervensystem geknüpft. MORO sprach von „habituelle Hyperthermie“, die er bei kindlichen „Neuropathen“ mehrfach beobachtete und deren Unkenntnis zu bedenklichen Fehldiagnosen wie Bronchialdrüsentuberkulose und Endokarditis führen kann. HOLLÓ und HOLLÓ-WEIL berichten über „konstitutionelle Subfebrilität“, die unabhängig von Infektionen auftreten soll. Als bekanntes Beispiel konstitutioneller Subfebrilität nennen sie die prämenstruelle Temperatursteigerung. Es bestehen Beziehungen zur sympathicotonischen bzw. der sich damit weitgehend deckenden thyreotischen Reaktionslage. „R. SCHMIDT versuchte durch Prüfung des ‚pyrogenetischen Reaktionsvermögens‘ mittels intramuskulärer Milchinjektionen einen Maßstab zur Beurteilung der individuellen Konstitution zu gewinnen“ (JUL. BAUER 1921). In das Gebiet der konstitutionellen Hyperthermie gehören auch die Fälle hypnotisch erzeugten Fiebers (vgl. HANSEN 1928) und die Erscheinung, daß etwa 10% aller Patienten mit afebrilen Krankheiten in den ersten Tagen der Krankenhausaufnahme einen deutlichen, kurzen Temperaturanstieg, öfters bis zu febrilen Werten zeigen. Diese von mir als „initiale Temperaturzacke“ bezeichnete Erscheinung ließ ich durch MÜNZENMAIER näher untersuchen. Daß die hyperthyreotische Reaktionslage disponierend wirkt, konnte sichergestellt werden; wahrscheinlich ist es für das Vorliegen seelischer Übererregbarkeit. Daneben spielen noch exogene Momente, besonders latente Infekte eine Rolle.

γ) Korrelationsbiologische Begründung der vegetativen Übererregbarkeit.

Nach der genügenden kasuistischen Charakterisierung der verschiedenen Typen vegetativer Übererregbarkeit wollen wir uns ihrer *korrelationsbiologischen Begründung* zuwenden. Zu diesem Zweck sind allein massenstatistische Untersuchungen geeignet, die zunächst einmal die Vorfrage nach der Häufigkeit der Symptome und Syndrome in der Durchschnittsbevölkerung zu beantworten haben. Soviel ich sehe, ist erstaunlicherweise noch niemals der ernstliche Versuch unternommen worden, diese Grundlagen jeder Typensystematik in bezug auf die vegetative Übererregbarkeit zu schaffen. Wir haben deshalb seit 7 Jahren in planmäßigen Reihenuntersuchungen nach einheitlichem Schema die Kennzeichen vegetativ-nervöser Übererregbarkeit registriert. Durch A. CATSCH und H. OSTROWSKY wurde kürzlich ein erheblicher Teil unseres Beobachtungsgutes (1961 Personen) mit aller wünschenswerten Kritik und Exaktheit statistisch ausgewertet.

Die Autoren registrierten ausgesprochene Dermographie (D), deutliche respiratorische Arythmie (RA), Erythema fugax (Ef), Akrocyanose bzw. starke Cutis marmorata (A), Bradykardie unter 60 p. M. (Br), CHVOSTEK-Symptom (Chv), habituell kalte Hände und Füße (HF), häufiges Sodbrennen (S), Eisenbahnkrankheit (Ei), häufige Schweiße (Sch)¹, Hitzewallungen (H), häufige Durchfälle ohne organische Grundlage (Du). Die Verarbeitung sonstiger Symptome wie der habituellen Obstipation wurde aus methodischen Gründen vorläufig noch zurückgestellt.

Über die Häufigkeit der Einzelsymptome unterrichtet die nebenstehende Tabelle.

Entsprechend den Angaben OTFR. MÜLLERS zeigten sich also die meisten Symptome erhöhter Vasolabilität bei Frauen häufiger als bei Männern.

Von Interesse ist weiterhin festzustellen, ob Beziehungen zwischen vegetativer Labilität und Lebensalter bestehen.

Tabelle 32. Prozentuale Häufigkeiten vegetativer Symptome bei Männern und Frauen. (Nach CATSCH und OSTROWSKY.)
Diff. = Differenz der Häufigkeiten; m_d = Fehler von Diff.

	♂	♀	Diff.	$3 m_d$
D	19,6	24,2	4,6	5,7
HF	12,3	23,5	11,2	5,1
RA	16,6	17,1	0,5	5,1
Ef	5,6	16,6	11,0	4,1
S	14,4	13,6	0,8	4,7
A	13,3	10,8	2,5	4,4
Ei	1,6	8,1	6,5	2,9
Chv	7,9	7,7	0,2	3,6
Sch	5,4	5,2	0,2	3,0
H	2,9	3,8	0,9	2,4
Du	2,2	3,2	1,0	2,3
Br	4,7	2,0	2,7	2,4

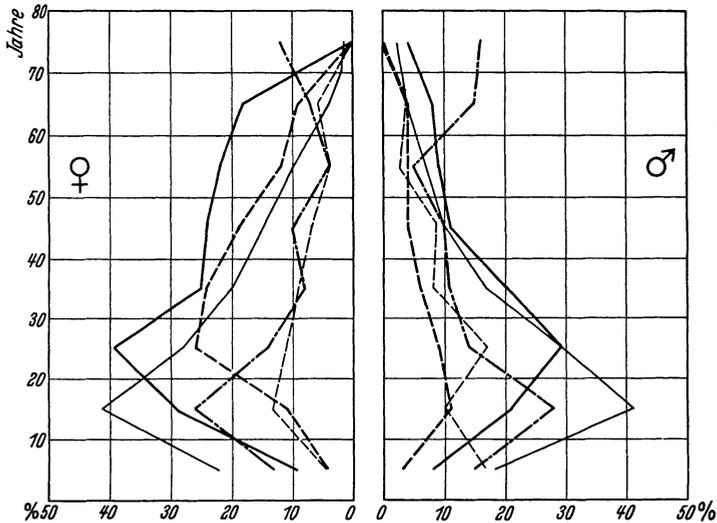


Abb. 179. Altersaufbau der Personen mit vegetativ-nervösen Funktionsstörungen. Die Procente beziehen sich auf die entsprechenden Altersklassen im Gesamtmaterial. Zeichenerklärung: — Dermographismus; - - - - - respiratorische Arhythmie; Erythema fugax; - · - · - · CHVOSTEK'Sches Zeichen; - - - - - Akrocyanose. (Nach CATSCH und OSTROWSKY.)

Die Kurven veranschaulichen die konstitutionsbiologisch wichtige Tatsache, daß die hier vermerkten vegetativen Symptome einen ausgesprochenen Häufigkeitssgipfel in der Altersklasse von 10—30 Jahren aufweisen. Mit zunehmendem

¹ Hitzewallungen und starke Schweiße wurden bei den klimakterischen Frauen nicht verwertet.

Alter sinken die Häufigkeitskurven als Ausdruck des Nachlassens der vegetativen Erregbarkeit, beim Manne schneller als bei der Frau, was mit der besonderen, durch das Klimakterium geschaffenen Reaktionslage zusammenhängen dürfte. Die Tatsache, daß Akrocyanose bei alten Menschen wieder häufiger wird, hängt sicherlich mit Altersveränderungen der Haut (Akrodermatitis atrophicans HERXHEIMER) bzw. des Kreislaufes zusammen.

Das Hauptziel der Untersuchungen von CATSCH und OSTROWSKY bestand darin festzustellen, ob zwischen den Einzelsymptomen vegetativer Labilität überdurchschnittliche Häufigkeitsbeziehungen oder mit anderen Worten, ob positive, fehlerkritisch gesicherte Korrelationen bestehen. Diese Frage ist zu bejahen. Zwischen je 2 Einzelmerkmalen fanden sich zahlreiche, allerdings geringe Korrelationen; der BRAVAIS-PEARSONSche Korrelationskoeffizient schwankte im Durchschnitt zwischen + 0,1 und + 0,4.

Viel wichtiger als die Feststellung von Korrelationen zweier Merkmale ist jedoch bei konstitutionsbiologischen Forschungen die Untersuchung auf das Vorhandensein höherer Kombinationen (CURTIUS 1928). Man überlege sich, wie sinnlos es z. B. wäre, die Symptomatologie des Magengeschwürs nur aus jeweils einem Symptoppaar aufzubauen, etwa Sodbrennen-Obstipation, Blutstuhl-Übelkeit, belegte Zunge-Magenschmerz usw. Kein Diagnostiker wird darauf verzichten, so viel als möglich an Symptomen heranzuziehen, um zu einer möglichst sicheren Krankenbeurteilung zu gelangen angesichts der Relativität auch sogenannter „Kardinalsymptome“. Die Methode der Berechnung höherer Kombinationen haben wir schon in früheren Untersuchungen beim Status varicosus (CURTIUS und SCHOLZ 1935, SCHOLZ 1937), sowie beim Status dysraphicus (SCHOLZ, zit. bei CURTIUS 1939) erfolgreich angewandt. In den genannten Arbeiten konnte die eigentlich selbstverständliche, aber niemals berücksichtigte Tatsache mathematisch erwiesen werden, daß die Vernachlässigung höherer Kombinationen dazu führen kann, tatsächlich vorhandene positive Korrelationen zu übersehen.

Bei den Untersuchungen von CATSCH und OSTROWSKY über das Vorhandensein höherer Kombinationen der obengenannten 12 vegetativen Symptome wurden die Kombinationen der Klassen von 0—3 Merkmalen gesondert berechnet, die relativ dünn besetzten Kombinationen der Klassen zu 4—12 Merkmalen dagegen summarisch in einer Gruppe zusammengefaßt. In der folgenden Tabelle bedeutet p_e die theoretisch erwarteten, p_g die tatsächlich gefundenen Häufigkeiten. Mit PEARSONS χ^2 -Methode konnte gezeigt werden, daß die gefundenen Differenzen statistisch gesichert sind. Einzelheiten müssen in der Originalarbeit nachgelesen werden.

Tabelle 33. Theoretisch errechnete und tatsächlich gefundene Anzahl der Personen mit bestimmten Kombinationen vegetativer Symptome (in %). (Nach CATSCH und OSTROWSKY.)

Klasse der Kombi- nationen	♂			♀		
	p_e	p_g	$\frac{(p_e - p_g)^2}{p_e}$	p_e	p_g	$\frac{(p_e - p_g)^2}{p_e}$
0	31,9	48,5	8,7	22,5	40,5	14,4
1	39,3	20,0	9,3	36,7	20,4	7,3
2	20,9	19,7	0,1	27,9	20,2	2,1
3	6,4	7,4	0,2	10,6	11,4	0,1
4—12	1,5	4,4	5,6	2,3	7,5	11,8
Summe	100,0	100,0	$\chi^2 = 23,9$	100,0	100,0	$\chi^2 = 35,7$

Es ergeben sich also auffällige Unterschiede der Häufigkeiten in dem Sinne, daß die Anzahl der Personen mit höheren Kombinationen sowie der merkmalsfreien gegenüber den theoretischen Häufigkeitswerten erhöht, diejenige der Personen mit einem Merkmal dagegen vermindert ist. Damit ist erwiesen, daß sich die Merkmale in der Gesamtpopulation nicht zufällig, voneinander unabhängig verteilen, sondern durch positive Korrelationen verknüpft sind. Es ist demnach erstmals durch die Untersuchungen von CATSCH und OSTROWSKY der Beweis dafür erbracht, daß die verschiedenen vegetativen Einzelsymptome Ausdruck einer einheitlichen Grundstörung, der vegetativen Labilität, darstellen.

Diese charakteristische Häufigkeitsverteilung, nämlich — im Vergleich mit den theoretischen Zufallswerten — zuviel Merkmalsfreie, zu wenig Merkmalsarme und zuviel Merkmalsreiche ist bei der Berechnung von Kombinationen schon mehrfach festgestellt worden. So von v. PFAUNDLER¹ bei den Teilbereitschaften der exsudativen Diathese, von CURTIUS und SCHOLZ beim Status dysraphicus (CURTIUS²). Man darf demnach in dieser typischen Häufigkeitsverteilung ein Kriterium für das Vorliegen positiver Korrelationen innerhalb einer Gruppe mehrmerkmaliger Syndrome erblicken.

Wegen der zweifellosen, wenn auch noch nie exakt erwiesenen Beziehungen zwischen Magengeschwür bzw. Thyreotoxikose (einschließlich BASEDOWScher Krankheit) einerseits, vegetativer Labilität andererseits stellten CATSCH und OSTROWSKY in ihrem Beobachtungsgut die Häufigkeit dieser beiden Erkrankungen, ihre Wechselbeziehungen, sowie ihre Korrelationen zum vegetativen Nervensystem fest. Bei der Heranziehung der höheren Kombinationen ließen sich diese letztgenannten Korrelationen nachweisen, und zwar besonders bei Hyperthyreotikern, wesentlich weniger ausgeprägt bei Ulcuskranken. Dagegen zeigten Thyreotoxikose und Ulcus keine bzw. höchstens angedeutete wechselseitige Korrelationen. Der Korrelationskoeffizient betrug nämlich bei Männern 0, bei Frauen + 0,066. Diese Tatsachen bestätigen also frühere klinische Erfahrungen, daß sich Magengeschwür und Thyreotoxikose weitgehend ausschließen (PERITZ und FLEISCHER, v. BERGMANN, HAAG u. a.) und sprechen wieder bis zu einem gewissen Grade für die Realität des vagotonischen und sympathicotonischen Reaktionstyps, da ja bekanntlich beim Ulcus Erscheinungen jenes Syndroms (Bradykardie, Vagotoniker-Ekg — J. WAIDER —, Hypotension, spastische Obstipation), bei der Thyreotoxikose solche des sympathicotonischen Syndroms (Tachykardie, Hypertension) häufig sind³. Allerdings gelingt auch hier keine restlose Anwendung dieser Reaktionsformeln; so ist z. B. die Lymphocytose bei Thyreotoxikose häufig vorhanden, obgleich sie von vielen als Vagotoniesymptom aufgefaßt wird. Der Gegensatz Sympathicotonie-Vagotonie soll ja auch nicht im Sinne radikaler Ausschließlichkeit verstanden werden, sondern als eine Übererregbarkeit des gesamten vegetativen Systems und der mit ihm gekoppelten Funktionen, vor allem cerebrosinapalpsychischer Art, mit vorwiegendem Akzent auf der einen oder anderen Seite.

Wie oben (S. 220f.) für den vegetativen Spezialtypus der Vasolabilen geschildert, so spielt bei der Entstehung der vegetativen Labilität ganz allgemein die *Erblichkeit* eine maßgebende Rolle. Dies zeigen zahlreiche einzelne Familienbeobachtungen wie sie beispielsweise in meiner Monographie über multiple Sklerose S. 171, 193 und 194 oder in HANHARTS Studie über einen „vegetativen Déséquilibre“ (1934) zu finden sind. Besonders verfolgt wurden die Erbverhältnisse bei einzelnen vorwiegend vegetativ bedingten Symptomen, wie der

¹ PFAUNDLER, M. v.: Handbuch der Erbbiologie, Bd. II. 1940.

² CURTIUS: Fortschritte der Erbpathologie, Bd. 3. 1939.

³ Vgl. hierzu die Befunde E. KAUFMANNs (S. 215).

Sinusbradykardie (Schrifttum bei GÄNSSLEN, LAMBRECHT und WERNER S. 239) und der paroxysmalen Tachykardie (ebenda S. 242). An planmäßigen Untersuchungen fehlt es aber durchaus, insbesondere solchen, die den klinischen Gesamtstatus des vegetativen Nervensystems berücksichtigen. Brauchbares Beobachtungsgut liegt vor über Zwillinge. CURTIUS und KORKHAUS sowie v. VERSCHUER konnten bei zusammen 14 EZ-Paaren ausnahmslos Konkordanz, dagegen bei 14 ZZ-Paaren nur 5mal Konkordanz der respiratorischen Arrhythmie feststellen. Besonders gründliche pharmakologische Zwillingsuntersuchungen über die Reaktionen des vegetativen Nervensystems verdanken wir M. WERNER (1935). Auch aus ihnen geht die Bedeutung erblicher Momente für dieses Funktionsgebiet hervor. Gerade diese Untersuchungen zeigen aber auch die große Umweltabhängigkeit, die ja auch aus zahlreichen klinischen Erfahrungen hervorgeht. Neben psychischen und klimatischen Momenten wirken sich besonders toxische (Rauchen!) und infektiöse Schäden auf das Verhalten des vegetativen Nervensystems aus. Diese Beziehungen werden ja auch für die Therapie vegetativer Syndrome nutzbar gemacht.

b) Allergische Diathese.

Bekanntlich spielt beim Zustandekommen allergischer Reaktionen das Gefäßnervensystem eine maßgebende Rolle¹. Abnorme Bereitschaft zu Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Diathese) ist deshalb sehr häufig an eine Übererregbarkeit des Vasomotorenapparates geknüpft, die wir im letzten Abschnitt als Teilerscheinung vegetativer Übererregbarkeit kennen gelernt haben. Es ist demnach nicht verwunderlich, daß man bei Allergikern häufiger als bei sonstigen Personen Erscheinungen von vegetativer, insbesondere vasomotorischer Übererregbarkeit feststellen kann. LICHTWITZ betont die besonders engen Beziehungen zwischen angiospastischer und allergischer Diathese. Von manchen Autoren werden allergische Erscheinungen wie Ekzem, Katarrhneigung, Asthma geradezu als Symptome vegetativer Labilität bezeichnet (SIEBECK 1939, ähnlich FRANK). KÄMMERER sieht in der besonderen Erregbarkeit des Vasomotorensystems die konstitutionelle Grundlage aller allergischen Reaktionen. Dem entsprechen zahllose klinische und experimentelle Befunde, von denen hier nur KYLINS Feststellung erwähnt sei, daß sich 18 von 19 Bronchialasthmatikern als vagotonisch stigmatisiert erwiesen; des weiteren verweise ich auf die oben wiedergegebenen Krankengeschichten vegetativ Labiler, unter denen sich mehrere als Allergiker erwiesen (vgl. Nr. 1, 5, 6, S. 211f.).

Die experimentellen, klinischen und morphologischen Beziehungen zwischen Nervensystem und allergischer Reaktionsweise finden eine ausführliche Besprechung bei BERGER und HANSEN (S. 76, 99, 243, 388, 611).

Es fehlte jedoch bisher an einer exakten korrelationsstatistischen Untersuchung über die Beziehungen von allergischer und vegetativer Übererregbarkeit. Diese Lücke wird ausgefüllt durch eine Arbeit von A. CATSCH (1942), die sich auf 1961 selbstuntersuchte Personen unserer Abteilung stützt. Wie aus Tabelle 34 und der entsprechenden graphischen Darstellung (Abb. 180) zu ersehen ist, besteht eine starke positive — statistisch durch die χ^2 -Methode von PEARSON gesicherte — Korrelation zwischen allergischer Diathese und vegetativer Labilität: Während sich bei Personen mit allergischen Krankheiten (p_a) Merkmale der

¹ Vgl. dazu W. BERGERS und K. HANSENS Lehrbuch „Allergie“, sowie H. KÄMMERERS „Allergische Diathese und allergische Erkrankungen“, ferner HANHART (1941) und MAYER-LIST und KAUFFMANN (1931). Auch COCA, KOLMER, MORO und KLINKERT weisen auf diesen Zusammenhang hin (zit. nach CATSCH 1943, weiteres Schrifttum daselbst S. 228).

vegetativen Labilität, sowohl vereinzelt als auch in höheren Kombinationen (vgl. S. 232) wesentlich häufiger finden als im Gesamtmaterial (p_g), ist unter ihnen die Anzahl der Personen ohne ein Merkmal vegetativer Labilität bedeutend geringer.

Nach all dem scheint es mir logisch abwegig, wenn K. WESTPHAL behauptet, daß beim Bronchialasthma „echten allergischen Auslösungen“ eine größere ätiologisch-pathogenetische Bedeutung zukomme, als der vegetativen Labilität. Es handelt sich bei diesen beiden Konstitutionskreisen ja gar nicht um alternative Unabhängigkeit, vielmehr darum, daß die eine Reaktionsform (vegetative Labilität) der anderen (allergische Diathese) den Weg bereitet, ganz abgesehen von dem so häufigen *circulus vitiosus*, daß allergische Manifestationen wieder ihrerseits den Erregungszustand des vegetativen Nervensystems und der Psyche alterieren; diese Wechselbeziehungen hat J. WILDER in ausgezeichneter Weise analysiert. Es ist letztes Endes Geschmackssache, ob man das Bronchialasthma vorwiegend als „Vagusneurose“, als Psychoneurose oder als allergischen Vorgang deutet: alle drei untrennbar verknüpften Teilbereiche der Gesamtperson sind pathogenetisch beteiligt, wenn auch das eine Mal der Akzent auf dieser, das andere Mal auf jener Sphäre liegt. Von allen drei Richtungen aus kann therapeutisch ausgezeichnetes erreicht werden: durch Psychotherapie, durch vegetative, insbesondere den Vagus bzw. Sympathicus betreffende Pharmakotherapie (Atropin, Adrenalin) und durch Allergenausschaltung (z. B. beim Heuasthma, beim Bettfederasthma usw.). Dies Beispiel zeigt besonders deutlich die Notwendigkeit ganzheitlicher Konstitutionsbetrachtung.

Auch das mit dem vegetativen Nervensystem ja so eng verknüpfte *Blutdrüsensystem* ist für das Zustandekommen und den Verlauf allergischer Reaktionen von großer Bedeutung, wie schon zahlreiche klinische Erfahrungen dar- tun. Hier sei erinnert an die Rolle von Pubertät, Menstruation und Schwangerschaft. Von besonderer Wichtigkeit scheint der Funktionszustand der Schilddrüse. Bezüglich weiterer Einzelheiten sei auf BERGER-HANSEN verwiesen¹. In neueren Untersuchungen (1942) konnte auch CATSCH eine geringe positive Korrelation zwischen allergischer Diathese und Thyreotoxikose feststellen.

Die früher von STÄUBLI, KLINKERT, FERRATA u. a. beschriebene konstitutionelle — gemeint ist erbliche — Eosinophilie deckt sich durchaus mit der allergischen Diathese. Wichtig war die Feststellung dieser Autoren, daß bei Asthmatikern und anderen Allergikern in der anfallsfreien Zeit häufig auch eine Eosinophilie besteht und, daß auch gesunde Verwandte oft erhöhte Eosinophiliewerte aufweisen.

Zweifelloos ist der Begriff der allergischen Diathese durch zahllose klinische und anatomische Beobachtungen gut begründet. Dennoch erschien es wünschenswert festzustellen, ob zahlenmäßig gesicherte Wechselbeziehungen zwischen den

Tabelle 34. Prozentuale Häufigkeit der vegetativen Labilität bei Allergikern. (Nach CATSCH, 1942.)

K	♂		♀	
	p_a	p_g	p_a	p_g
0	19,5	48,5	20,7	40,5
1	29,2	20,0	27,0	20,4
2	31,1	19,7	25,9	20,2
3	12,9	7,4	15,8	11,4
4—12	7,3	4,4	10,6	7,5
χ^2	34,22		16,43	

K = Klasse der Kombinationen von Merkmalen vegetativer Labilität.

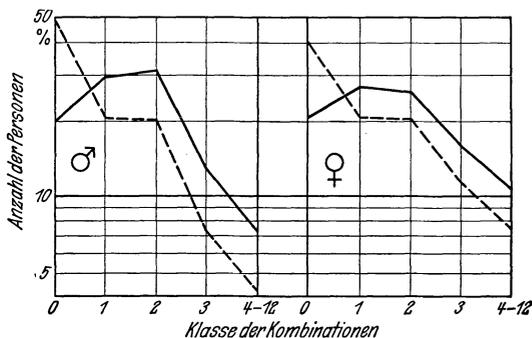


Abb. 180. Häufigkeit der vegetativen Labilität bei Allergikern (ausgezogene Kurve) und im Gesamtmaterial (gestrichelte Kurve). Halblogarithmischer Maßstab. (Nach CATSCH, 1942.)

¹ BERGER-HANSEN: Allergie, S. 114, 116, 406, 430, 453, 612.

Einzelmanifestationen der Diathese bestehen und welches Ausmaß sie besitzen. Zu dem Zweck registrierten wir seit Jahren planmäßig bei unseren erb- und konstitutionspathologischen Untersuchungen die wichtigsten Allergiezeichen. Das Beobachtungsgut wurde von CATSCH (1942) korrelationsstatistisch ausgewertet mit dem Ergebnis, daß erwartungsgemäß positive Korrelationen bestehen, die aber auffallend gering sind. Wird dagegen die tatsächlich gefundene Häufigkeit höherer Kombinationen von 3—8 Allergie-Manifestationen (bei $\delta p_g = 2,0$) mit der theoretisch erwarteten Häufigkeit ($p_e = 0,6$) verglichen, so kommt die Wechselbeziehung der Merkmale doch deutlich zum Ausdruck. In der genannten Arbeit CATSCHS werden auch noch weitere Beiträge zur Konstitutionspathologie der allergischen Diathese geliefert, bezüglich derer auf die Originalmitteilung verwiesen sei (vgl. auch die obigen Angaben über allergische Diathese und Habitus S. 93).

Die vorstehenden Andeutungen sollten nur dazu dienen, den Platz der so wichtigen allergischen Diathese im Rahmen der Gesamtkonstitution zu skizzieren. Bezüglich aller weiteren Einzelheiten sei auf den einschlägigen Abschnitt dieses Handbuches (DÖRR) verwiesen.

c) Blutdrüsenystem.

Wenn vor etwa 20—30 Jahren von Konstitution und Konstitutionstypen gesprochen wurde, so war ein Großteil der Darstellung dem Blutdrüsenystem und seinen Erkrankungen gewidmet, die als Prototyp der sog. „Konstitutionskrankheiten“ galten. VON DEN VELDEN sah noch 1926 in der Endokrinologie „die ganze Konstitutionslehre verankert“. Die konstitutionelle Krankheitsdisposition sollte weitgehend vom Funktionszustand der Hormone abhängen. Beispielsweise sei auf die älteren Arbeiten von CHVOSTEK sowie R. STERN verwiesen. Zu welchen uns heute unverständlichen Entgleisungen derartige Anschauungen führen konnten, zeigt beispielsweise STERNs Idee, „solchen Menschen, welche eine hypophysäre Konstitution zeigen, im Falle einer luischen Infektion aus prophylaktischen Gründen die Hypophyse zu exstirpieren“, da besonders diese Personen zum Erwerb einer tabischen Opticusatrophie disponiert sein sollten!

Die allmähliche Befreiung der Konstitutionslehre vom Primat der endokrinologischen Betrachtungsweise klingt schon an in einem Ausspruch von LIPSCHÜTZ aus dem Jahre 1926: „Es wäre falsch anzunehmen, daß die Lehre von der inneren Sekretion prinzipiell die alleinige Grundlage der Konstitutionslehre sein muß. Mag sein, daß später einmal, wenn neue Erkenntnisse über Zusammenhänge im tierischen Organismus gewonnen sein werden, die Konstitutionslehre auf anderen Grundlagen wird aufzubauen sein. Heute jedoch müssen wir die Konstitutionslehre in enge Beziehungen zur Lehre von der inneren Sekretion bringen, oder, um bescheidener zu sein, wir können heute mit mehr oder weniger Erfolg verschiedene Körperbautypen in ein System bringen, wenn wir Wirkungen berücksichtigen, die von Organen mit innerer Sekretion auf den ganzen Körper ausgehen.“ LIPSCHÜTZ gibt allerdings zu, daß es keineswegs gelinge, dies System auf alle Körperbauformen auszudehnen. Wie man sieht, deckt sich für LIPSCHÜTZ wie für die Mehrzahl aller früheren Konstitutionsforscher, Konstitutionstypologie mit Habitus-systematik, ein Standpunkt, dem wir ja heute keinesfalls mehr beitreten können. Dies und die eben erwähnte Beschränktheit in der Anwendung des endokrinologischen Prinzips, auch im engen Bereich der Körperbauforschung, haben notwendigerweise zu einer Abkehr von der übertriebenen Blutdrüsenbewertung geführt. So hat sich JUL. BAUER nach anfänglich ebenfalls sehr hoher Einschätzung dieses Prinzips für die Konstitutionsforschung (1921) in späteren Arbeiten sehr für seine Einschränkung

ausgesprochen (1932). In gleichem Sinne hat sich neuerdings auch HANHART geäußert, und ein besonders guter Kenner des endokrinen Systems, H. ZONDEK, schrieb 1926 folgendes:

„Das Konstitutionsproblem steht neuerdings im Mittelpunkt des allgemeinen Interesses. Wenn auch die bedeutungsvolle Rolle des endokrinen Drüsen Systems hierbei nicht zu verkennen ist, so muß doch davor gewarnt werden, seine Bedeutung zu überschätzen. Die Gefahr, sich in aussichtslose Spekulationen zu verlieren, liegt hier besonders nahe, zumal uns beiden Problemen gegenüber geeignete biologische Untersuchungsmethoden nur in beschränktem Maße zur Verfügung stehen.“

Zweifellos findet man bei abwegiger Gesamtkonstitution, vor allem erblichen Ursprungs, recht häufig endokrine Störungen. Ich nenne beispielsweise die Heredodegenerationen des Nervensystems, insbesondere myotonische Dystrophie und Neurofibromatose¹. Auch im Rahmen multipler Abartungen begegnet man häufig Blutdrüsen-symptomen (vgl. unsere Fälle S. 188 u. 190). In diesem Zusammenhang seien auch eigene Untersuchungen über partiellen Riesenwuchs mit Hypogonitalismus genannt (1925), die — in Übereinstimmung mit FALTA und im Gegensatz zu früheren Autoren — zum Ergebnis kamen, daß es sich um koordinierte Äußerungen einer allgemeineren Entwicklungsstörung handelt, daß aber nicht der Riesenwuchs Folge der endokrinen Störung sei. So müssen auch die vorher erwähnten Blutdrüsenstörungen bei Heredodegenerationen verstanden werden. Zu einem etwas tieferen Verständnis derartigen Zusammenhänge verhilft uns die Genetik mit dem oben erläuterten Begriff der polytypen Genwirkung (S. 32). Auf diese Weise können wir uns die Kombination endokriner und sonstiger Symptome unschwer erklären oder sagen wir vorsichtiger, in Parallele bringen zu Beobachtungen der experimentellen Vererbungsforschung. Dies gilt insbesondere dann, wenn das Gesamtsyndrom immer wieder zur Beobachtung kommt wie bei der myotonischen Dystrophie, wo — außer dem neurologischen Befund — die charakteristische Katarakt sowie Hypogonitalismus kaum je vermißt werden, oder beim BARDET-BIEDL-Syndrom (Pigmentdegeneration der Retina + Hexadaktylie + Schwachsinn + Dystrophia adiposogenitalis). Die Konstanz des Syndroms und das isolierte Vorkommen der Einzelsymptome bei Blutsverwandten zeigen uns, daß es sich um ko-, nicht um subordinierte Erscheinungen handelt. So eindeutig die Abhängigkeit der psychophysischen Gesamtkonstitution und auch vieler konstitutionell, d. h. für die besondere Artung eines Menschen charakteristischer Einzeleigenschaften von den Hormonen auch ist — ich nenne hier nur Haut, Behaarung, Habitus, insbesondere Proportionen, Fettverteilung, vegetatives Nervensystem, Infektionsresistenz, psychisches Verhalten —, so besitzt eine rein endokrinologische Konstitutionsbetrachtung doch ihre Grenzen. Dies kommt auch in den Erörterungen über die Ätiologie vieler, die Gesamtkonstitution entscheidend gestaltender Systemkrankheiten zum Ausdruck bzw. solcher Erkrankungen, die auf die relativ isolierte pathologische Mutation eines Gens bzw. eines Genkomplexes zurückzuführen sind. So wurden Chondrodystrophie, Osteopsathyrose, Arachnodaktylie, Osteodysplasia exostotica, Keratoconus, Schizophrenie, idiopathischer Infantilismus u. v. a. m. als endokrine Erkrankungen aufgefaßt, ohne daß sich objektive Anhaltspunkte dafür ergeben haben. Bezüglich der Arachnodaktylie sei in diesem Zusammenhang auf die Schriftumsangaben von GLANZMANN (1940, S. 28), sowie von BAUER und BODE (1940, S. 165) verwiesen. Die genannten Autoren kommen in Übereinstimmung mit uns zu einer Ablehnung der endokrinen Ätiologie. So wie heutzutage eine Überbewertung der Vitamine, war noch vor kurzem eine ätiologische Überbewertung der Hormone festzustellen.

¹ Vgl. mein Lehrbuch 1935, S. 54—56, 92, 144, sowie Abb. 143—145 dieses Beitrages.

Wenn C. HART in einer Besprechung der Beziehungen von „Konstitution und endokrinem System“ (1922) feststellt, „daß sich zur Zeit alle Erklärungsversuche besonderer Konstitutionstypen um das endokrine System drehen“, so ist also demgegenüber eine erhebliche Wandlung eingetreten. Zweifellos sind — wie erwähnt — Hormonwirkungen für die Habitusgestaltung von großer Bedeutung, daneben aber auch andere Faktoren. Die recht primitiven, von HART noch als wahrscheinlich unterstellten Vorstellungen KEITHS über die endokrine Bedingtheit der Rassentypen werden von der modernen Endokrinologie nicht

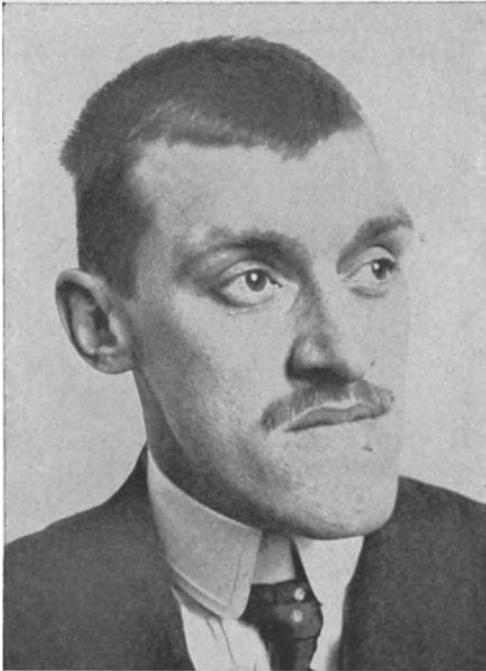


Abb. 181. Progenie, angeblich akromegaloide Habitus.
(Nach J. BAUER.)

mehr anerkannt. Vielmehr „ist erwiesen, daß die innere Sekretion hierbei eingegliedert ist in eine höhere regulative Ordnung“¹. Die Beziehungen von Körperbau und Blutdrüsensystem wurden schon früher besprochen (S. 86). Die großen Hoffnungen, welche von manchen Seiten auf die Feststellung der „endokrinen Formel“ eines Menschen als persönlichen Konstitutionsindikators gesetzt wurden, haben sich auch nicht erfüllt (MARX 1942, S. 6 u. 265). So schreibt auch MALL (Klinik KRETSCHMER) auf Grund von Elityranversuchen an den Vertretern der verschiedenen Habustypen: „Die Bestimmung der individuellen endokrinen Konstitution ist beim Gesunden methodisch nur höchst unbefriedigend, wenn nicht unmöglich durchzuführen.“ Popularisierende Schlagworte („Deine Hormone, Dein Schicksal“ usw.) finden weder in der wissenschaftlichen Endokrinologie noch in der Konstitutionsforschung eine

Grundlage, ganz abgesehen davon, daß die Praxis von Medizin und Leben uns zeigt, wie die geistig-seelischen Persönlichkeitsanteile gegebenenfalls sehr wohl imstande sind, den angeblich schicksalhaft vorgezeichneten Lebenslauf Blutdrüsenkranker ganz erheblich zu beeinflussen. Dies zeigen u. a. J. LANGES Untersuchungen über Kastraten (vgl. hierzu unseren Fall S. 243), des weiteren die ungeheuren, von dem prämorbidem Charakteraufbau bedingten Verschiedenheiten im Ablauf des Klimakteriums oder der BASEDOWSchen Krankheit. Weiterhin kenne ich begabte, akademisch gebildete, neben schwachsinnigen Eunuchoiden, die sich in ihrem körperlichen Befund völlig gleichen (vgl. hierzu auch MARX 1942, S. 285). Dementsprechend spielt auch in der Gestaltung der körperbaulichen Symptomatik Dysendokriner die prämorbidie Konstitution eine maßgebende Rolle (MARX 1942, S. 287 u. 289).

Man wird nach alledem den endokrinologischen Typisierungsversuchen der Konstitution nur mit starker Zurückhaltung begegnen können. Manches von dem, was hier behauptet wurde, hält der Kritik nicht stand.

So handelt es sich z. B. bei dem von J. BAUER abgebildeten und von anderen (z. B. W. HUECK, LIPSCHÜTZ, v. EICKSTEDT) übernommenen Bild eines Mannes mit angeblich

¹ MARX: Dieses Handbuch, Bd. V/1, S. 6.

„akromegaloidem Habitus“ (vgl. Abb. 181) um nichts anderes als um eine gewöhnliche Progenie, wie mir auf meine Anfrage Herr Prof. Dr. G. KORKHAUS, Leiter der kieferorthopädischen Abteilung der Zahnklinik Bonn liebenswürdigerweise bestätigte.

KORKHAUS muß auf diesem Gebiet als ganz besonderer Kenner gelten, da er sich in wertvollen Studien mit den Gebißverhältnissen der Akromegalie beschäftigt hat (vgl. Literaturverzeichnis, sowie S. 115). Dem Brief von G. KORKHAUS entnehme ich folgendes: Es handelt sich um „eine echte — wahrscheinlich familiäre — Progenie, also eine Gebiß-anomalie ohne eigentlich pathologischen Charakter. Wesentliche Kennzeichen: Wachstums-exzeß und Vorentwicklung des Unterkieferkörpers, vor allem des horizontalen Astes, flacher Unterkieferwinkel (etwa 140 bis 145°), übermäßige Kinnhöhe, Vorbiß der unteren Frontzähne vor den oberen (umgekehrt der Norm), Mesialbiß (d. h. alle unteren Zähne sind zu weit medial zu den oberen verzahnt), damit ist kombiniert eine Wachstums-hemmung des Oberkiefers in Länge und Breite und des ganzen Mittelgesichtes. Diese letztere scheint auch hier, kenntlich an dem tiefliegenden Nasenflügelansatz, vorzuliegen. Mit einer Akromegalie, an die der Nicht-fachkundige vielleicht denken könnte, haben diese Gesichts-veränderungen nichts zu tun.“

Oben wurde weiterhin die Analogisierung von athletischem Habitus und Akromegalie zurückgewiesen (S. 113). Auf die endokrinologische Konstitutionstypisierung soll nicht näher eingegangen werden. J. BAUER schildert (1921, S. 87f.) die hypothyreotische, die thyreotoxische (entspricht dem, was JAENSCH später „B-Typ“ nannte), die hypoparathyreotische (entspricht JAENSCHS „T-Typ“ — vgl. S. 276 — bzw. der schon 1913 von PERITZ beschrie-

benen Spasmophilie der Erwachsenen), die hyperpituitäre (akromegaloiden), die hypopituitäre, die hypogenitale und die hypergenitale Konstitution. Über chronische benigne Hypofunktion der Nebennieren („hyposurrenale Konstitution“) und deren Bedingtheit durch eine, häufig das ganze endokrine System betreffende fehlerhafte Erbveranlagung berichtete F. BOENHEIM (1925). Die neuerdings von BARTELS geäußerten Bedenken hinsichtlich der Existenz der hyperthyreotischen Konstitution scheinen mit angesichts der allgemeinen klinischen Erfahrungen übertrieben zu sein. Große Zurückhaltung ist, wie MARX in Bd. VI/1 dieses Handbuches mit Recht ausführt, gegenüber dem neuerdings wieder gebrauchten, bereits 1924 von FLEISS eingeführten Begriff der „Hypophysenschwäche“ geboten.

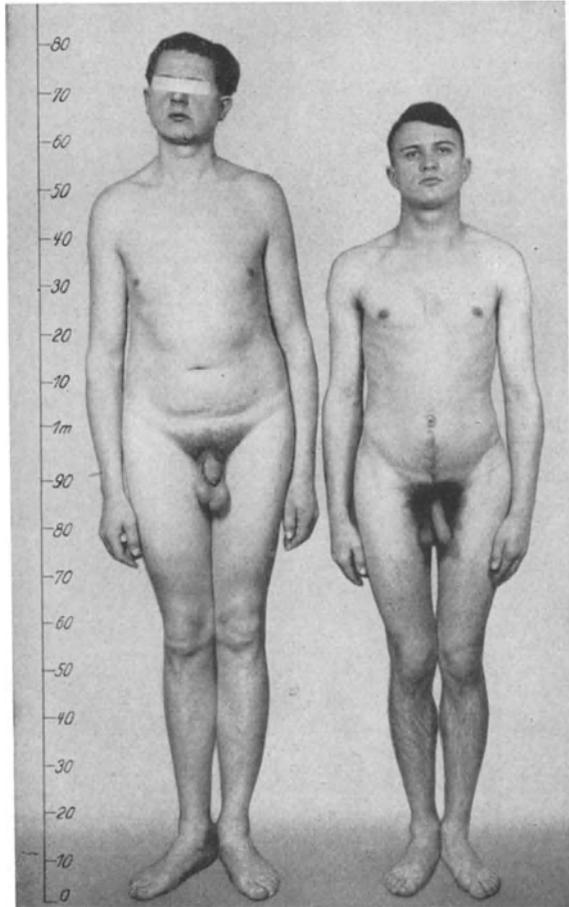
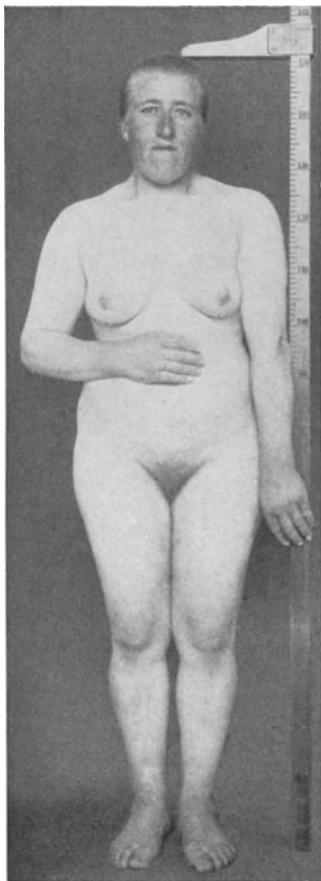


Abb. 182. Hypogenitales Bild, wohl hypophysärer Genese. Daneben Normalperson.

Hypogenitale Konstitutionen richtig zu erkennen, kann aus individual- wie sozialmedizinischen Gründen sehr wichtig sein. Als Beispiel derartiger, sich vom Eunuchoiden durch geringere Defektsymptome und das Erhaltenbleiben der — wenn auch meist abgeschwächten — Sexualfunktionen unterscheidender Hypogenitaler diene Abb. 182.



a



b

Abb. 183 a und b. 23jährige Nullipara. Menarche mit 17 Jahren, immer nur 2—3mal unwohl im Jahr, immer nur sehr schwach; jetzt seit 8 Monaten amenorrhöisch. Gedrungener Körperbau. Anklänge ans Männliche; derbe Gesichtszüge; massiver Unterkiefer; breitschulterig; große Hände (Akromegalie); große Zunge; Körperlänge 152 cm; Ovarienimplantation. (Nach A. MAYER).

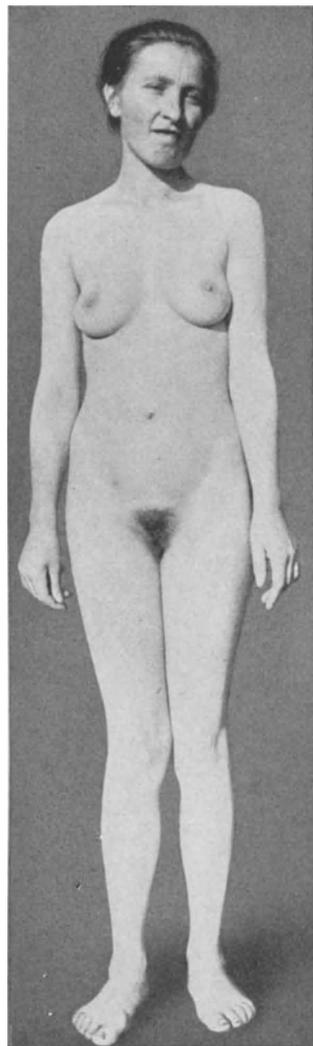


Abb. 184. Alt aussehende 24jährige Nullipara; Hypopl. uteri; eunuchoider Hochwuchs. Überwiegen der Unterlänge über die Oberlänge; breite Schultern, schmales Becken. (Nach A. MAYER).

32jähriger Kaufmann. Viel Durst. Trinkt täglich etwa 4 Glas Wasser. Viel Kopfschmerzen. Anginöse Beschwerden. Libido gering. Verheiratet. 1 Kind. Wiederholt wegen Nervosität behandelt. Weint sehr leicht (beobachtet). Nie geraucht. Wenig Alkohol. Bevorzugt Malzbier und Süßigkeiten. Körpergröße 181,3 cm, Gewicht 77,4 kg. Relativ breites Becken. Mäßige X-Beine. Pubes horizontal. Behaarung der Linea alba und des Thorax fehlt vollständig. Sehr spärlicher Bartwuchs. Rasiert sich 1—2mal pro Woche. Bis zum 30. Lebensjahre nur einmal pro Woche. Haut auffallend zart. Etwas vermehrtes Fett an Hüftgegend und Bauch. Feminine Falte parallel der oberen Pubesgrenze. Nabel

vertieft, zeigt geringen Abstand von der Symphyse¹. Blutzuckerversuch und Grundumsatz normal. Bei Trinkversuch von 1000 ccm nur 533 ausgeschieden. Verdünnung und Konzentration normal. Sonst intern, neurologisch und ophthalmologisch o. B.

L. SEITZ sowie R. SCHRÖDER haben kürzlich einen Überblick über die „geschlechtliche Konstitution“ des Menschen bzw. das klinische Bild der Ovarialinsuffizienz gegeben. Auch A. MAYER hat wiederholt, zuletzt 1941, die Genitalhypoplasie des Weibes zusammenfassend geschildert. Zwei charakteristische Beispiele geben die Abb. 183 und 184.

Hier ist auch auf die Arbeit BOCKELMANNs über die Ätiologie des weiblichen Hypogenitalismus zu verweisen, in welcher mit Recht auf die große Bedeutung der Hypophyse hingewiesen wird.

Ferner sei — unter Hinweis auf die äußerst gründliche Monographie von MOSKOWICZ 1936 — noch kurz erwähnt, daß echtes und scheinbares Zwittertum auf genetischen, nicht auf hormonalen Störungen beruhen, da ja die Geschlechtsdifferenzierung der Embryonalorgane noch völlig unabhängig von der Wirkung von Keimdrüsenhormonen vor sich geht. Auch diese Tatsache ist ein Hinweis darauf, dem endokrinen System, selbst bei der Gestaltung der Sexualkonstitution, nur einen beschränkten Einfluß einzuräumen.²

Von den von JAENSCH angegebenen Wechselbeziehungen zwischen seinem B- und T-Typ einerseits, einer spezifischen sinnesphysiologischen und psychomotorischen Reaktionsweise andererseits ist an anderer Stelle die Rede (S. 276).

Neuerdings haben JAENSCH und Mitarbeiter (ROSINSKY, MARTIN, SCHNEIDER u. a.) weitere Typisierungsversuche der Konstitution mit Hilfe des Blutdrüsen-systems unternommen, die jedoch von endokrinologischer und klinischer Seite nicht unwidersprochen geblieben sind³.

Der vorwiegend hypothetische Versuch BERMANs (1922), eine endokrinologische Typologie der psychophysischen Persönlichkeit, insbesondere des charakterologischen Verhaltens, aufzubauen, besitzt heute nur noch historisches Interesse. Eine eingehende kritische Schilderung seines Systems gibt LIPSCHÜTZ.

d) Stoffwechsel.

Wie R. VON DEN VELDEN in der letzten Auflage dieses Handbuches schrieb, ist gerade die Pathologie des Stoffwechsels „von jeher als Konstitutionskrankheitskapitel bezeichnet“ worden. Trotzdem hat er diesen Fragen in seiner klinischen Konstitutionslehre nur 2 Seiten gewidmet. Dies liegt daran, daß wie die Endokrinologie so auch die ihr nah verwandte Stoffwechsellehre in diesem Handbuch eingehend behandelt wird. Dies ist nur ein Grund, der zweite liegt tiefer: wir haben schon früher ausgeführt, daß der Begriff der Konstitutionskrankheit unfruchtbar ist. Das Wort „Konstitution“ kann nur dort sinnvoll angewandt werden, wo es durch „Individualität“ ersetzbar ist (vgl. S. 7f.). Es ist aber offenbar sinnlos, von Krankheiten zu sprechen, die ihr wesentlichstes Gepräge von der Individualität des Betroffenen erhalten. Man müßte sonst eine so große Zahl von Erkrankungen einbeziehen, daß der Begriff damit jeden praktischen Wert verlöre. Wenn, wie bei vielen früheren Autoren, Konstitutionskrankheit dasselbe bedeutet wie Erbkrankheit, dann ist es erst recht unzweckmäßig, statt dieses klaren zweitgenannten das unklare, vieldeutige Wort Konstitutionskrankheit zu verwenden.

¹ Diese beiden Merkmale werden von NEUSSER als Charakteristika des weiblichen Körperbaus bezeichnet. (Zur Diagnose des Status thymicolymphaticus. Wien u. Leipzig 1911.)

² Vgl. CURTIUS: Med. Welt 1943, S. 500.

³ Vgl. H. MARX: Klin. Wschr. 1941 I, 522 sowie dieses Handbuch, Bd. VI/1, S. 320. v. BERNUTH 1941, S. 409, RIETSCHEL 1940, MAUZ 1927; s. auch Dtsch. med. Wschr. 1940 II, 1433.

Die nahe Beziehung des Stoffwechsels zur Konstitution ergibt sich aus verschiedenen Tatsachen. Hier sind zunächst zu nennen die großen individuellen Unterschiede in den Stoffwechselfvorgängen, die im ärztlichen Alltagsleben wie auch unter extremen Bedingungen — z. B. bei Hungerkünstlern (vgl. JUNKERSDORF und LIESENFELD) — zu beobachten sind. Weiterhin ist daran

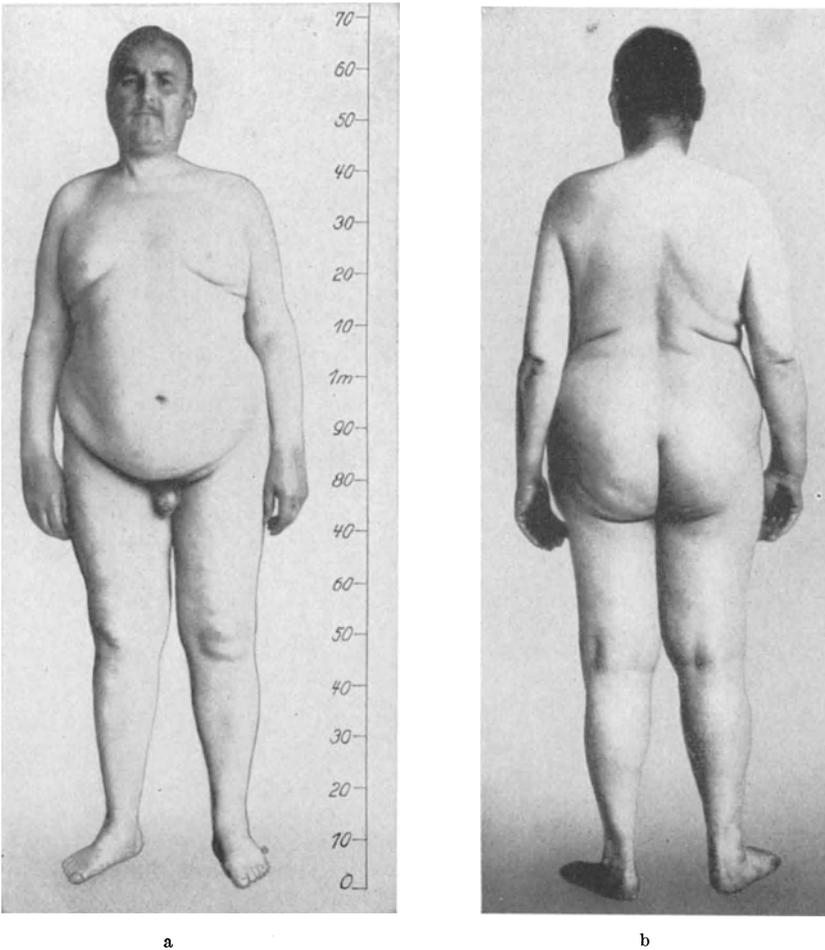


Abb. 185 a und b. Verfettung nach Hodenatrophie (Schußverletzung). (Vgl. Abb. 186 und 187.)

zu erinnern, daß die Menge und Verteilung des Fettgewebes in der Habitusdiagnostik eine wesentliche Rolle spielt, sowie an die intimen Beziehungen zwischen Fettstoffwechsel und dem konstitutionell ja so bedeutungsvollen Blutdrüsen-system. Wenn auch die alte Einteilung in endogene und exogene Fettsucht heute bekanntlich nur noch in sehr begrenztem Ausmaße anerkannt wird (BORCHARDT, HANHART, FALTA u. a.), so kommen diese Typen doch in genügender Reinheit des öfteren zur Beobachtung. Ein Beispiel erblicher Fettsucht wurde oben abgebildet (S. 61). Eine vorwiegend exogene Fettsucht infolge Hodenverletzung zeigt folgender Fall, dessen eingehendere Wiedergabe hauptsächlich deshalb erfolgt, um die gewaltige Konstitutionsumwälzung infolge der exogenen Schädigung zu zeigen.

Franz X. R.: Geboren 8. III. 1887. Früher Müller. Während aktiver Dienstzeit 22jährig (1909) wegen „Herzmuskelentzündung“ in Lazarettbehandlung (Militärakten). In den Folgejahren wiederholte Nachuntersuchungen. R. war 1907 „kräftig, untersetzt“. Körperbaulich damals völlig unauffällig (Abb. 186/187).



Abb. 186. Derselbe vor der Verletzung 17jährig. (Vgl. Abb. 185 und 187.)



Abb. 187. Derselbe vor der Verletzung 21jährig. (Vgl. Abb. 185 und 186.)

Tabelle 35.

Zeit	Alter	Größe	Gewicht	Mittlerer Brustumfang	ROHRER-Index	Proportioneller Brustumfang	PIGNET-Index	Körperliche Merkmale
Okt. 1907	20	164	66,0	90	1,5 pykn.	55,5 normalbr.	+ 8 athl.	Kräftig, untersetzt, vgl. Abb. 187
April 1913	26	164	75,0	90	1,71 pykn.	55,5 normalbr.	— 1 athl. oder pykn.	—
Juni 1932	45	165	95	—	—	—	—	—
April 1933	46	167	95,5	106	2,27 pykn.	63,5 weitbr.	— 34,5 pykn.	—
Febr. 1935	48	167	98,0	112	2,55 pykn.	67,0 weitbr.	— 43,0 pykn.	Blaß, Lippen sehr cyanotisch
1936	49	167	104,5	115	2,72 pykn.	68,8 weitbr.	— 52,5 pykn.	—
April 1941	54	167	87,5	102	1,88 pykn.	61,1 weitbr.	— 22,5 pykn.	Blaß

Im „Nationale“ der Friedensdienstzeit wird R. als „etwas aufgereggt“ bezeichnet. Wie in einem psychiatrischen Gutachten aus dem Jahre 1932 richtig bemerkt wird, hat R. um die Beibehaltung seiner 15%igen FDB-Rente (Herzmuskelentzündung nach Angina) „einen zähen, jahrelangen Kampf durch mehrere Instanzen durchgeföhrt“.

23. 10. 14 Gewehrscuß durch Hodensack: Durchscuß linker Oberschenkel, Verletzung rechter Hoden. Danach Lazarett-Krankenwärter bis Kriegsende. Untersuchung März 1919: Vom linken Hoden nur häutige Reste. Rechter Hoden stark atrophiert, ganz schlaff. In letzter Zeit starke Gewichtszunahme. Beurteilung: „Verlust beider Hoden, des einen durch direkte Schußwirkung, des anderen durch Schrumpfung, somit Verlust der Zeugungsfähigkeit.“ Februar 1922: „Starkes Fettpolster. Aussehen zeigt einen leicht eunuchoiden Charakter.“ Februar 1925: Starkes Fettpolster, besonders an beiden Brüsten. „Das eunuchoide Aussehen fällt jetzt ganz besonders auf.“ Herzbeschwerden hängen mit der durch KDB bedingten Fettleibigkeit zusammen. Juli 1927: Verheiratung mit 27jähriger Frau. Oktober 1929: Hat viel mit den Nerven zu tun. Oft Kopfschmerzen. Macht noch leichtere Arbeit als Müller. Linker Hoden fehlt vollständig, vom rechten noch ganz geringe Reste tastbar. Spärliche Behaarung. „Die Störungen infolge des Hodenverlustes treten deutlicher hervor und haben den weiblichen Typ sowohl in körperlicher wie seelischer Beziehung, auch im Vergleich mit letzter Untersuchung stärker und vermehrt in Erscheinung gebracht.“ Wird unter den Schutz der Schwerebeschädigten gestellt. April 1931: Mächtige Fettentwicklung an Bauch, Brust und Oberschenkeln. Spärlicher Bartwuchs. Etwas fahle Gesichtsfarbe. Libido und Potenz sehr gering. Stark neurotische Züge. Beschäftigt sich dauernd mit dem neuerlichen Rentenabbau von 50 auf 30% (Vers. Kuranstalt). Auf Anraten des letzten Gutachters Rente wieder auf 50% erhöht. Trotzdem sofortiger Neuantrag auf weitere Erhöhung. März 1932 fachpsychiatrische Begutachtung (Arzt kennt R. seit 3 Jahren): R. hat wie um die FDB, so auch um die KDB-Rente „wie auch die Entscheidung fallen mochte, jedesmal mit Einsprüchen und weitergehenden Anträgen gekämpft. Aus den Akten geht hervor, daß er nicht eine einzige Entscheidung ohne Einspruch hingenommen hat“. Er ist ein impulsiver, an seiner Meinung zäh festhaltender, aufwühlbarer, heftiger Mann von lebhaftem Temperament. Stimmung sehr labil. Gerät ins Weinen, vor allem wenn seine Krebsbeschädigung berührt wird. Ist bedrückt durch die berufliche Behinderung, durch die körperliche Entstellung, die unförmige Schwammigkeit seiner Erscheinung, das weitgehende Nachlassen seiner Geschlechtskraft. Durch all dies entstanden tiefe Minderwertigkeitsgefühle, unter denen R. sehr leidet. Daneben bestehe das typische Bild der Rentenkampfneurose (vgl. oben). Das psychische Bild sei ein Gemisch der angeborenen charakterlichen Eigentümlichkeiten und der Kriegsverletzungsfolgen. Durch die Hodenverletzung sei eine „*Umwälzung der Konstitution*“ erfolgt, die sich nicht nur in der starken körperlichen Habitusveränderung und einer erhöhten arthritisch-neuritischen Veranlagung (multiple Gelenkschmerzen, besonders im rechten Knie, Zeichen einer linksseitigen Neuritis ischiadica: ASR konstant links < rechts., Lasègue links +, Hypästhesie im Peronäusgebiet des linken Unterschenkels), sondern auch in der gesamten seelischen Verfassung, vor allem der erheblichen Labilität des Gemütslebens äußere. Es besteht eine „schwere Schädigung seines Lebensgefühls“.

Bei der Eigenuntersuchung im Juni 1932 werden sämtliche vorstehenden Befunde bestätigt: Körpergröße 165 cm, Gewicht 95 kg. Gesichtsfarbe gelblich. Starke Fettsucht von femininem Typ: Hüftgegend (schürzenförmig nach Art klimakterischer Frauen, vgl. Abb. 185), Mammae, Ober- und Unterschenkel. Haut auffallend zart, weich, glatt, von femininem Gepräge. Fehlende Brust-, Bauch- und Oberschenkelbehaarung. Streckseite der Unterschenkel und Achselhöhlen spärlich behaart. Mäßiger Bartwuchs; soll nach Angabe stark zurückgegangen sein. Mäßige Parodontose. RR 165/105, Puls 70, von normalen Qualitäten. Herz nach links verbreitert. Aorta verbreitert. Arterien weich. Beim Trinkversuch nach Vorperiode erhebliche Flüssigkeitsretention. Von 800 ccm Wasser werden 450 ccm in 4 Stunden ausgeschieden. Kleine Einzelportionen. NaCl-Konzentrationen des Nüchternharns normal; stark verzögerter Wiederanstieg. Stoffwechsel im übrigen o. B. (Zuckerbelastungsversuch, Grundumsatz, spezifisch-dynamische Nahrungswirkung). 39% Lymphocyten, sonst intern o. B.

Ist im Kriege als Hilfsarbeiter in einer Maschinenfabrik eingestellt worden, nachdem der Grad seiner EM seit Februar 1935 mit 80% bemessen worden war.

Wertvolle Beiträge zur „Konstitutionellen Umformung“ des Organismus infolge Kastration enthalten W. KOCHS Studien an Skopzen. Auch die Arbeiten von TANDLER und GROSS sowie von J. LANGE sind hier zu nennen.

Es steht fest, daß die erbliche Veranlagung bei fast allen Formen der Fettsucht eine, allerdings verschiedene starke, Rolle spielt. Dies gilt selbst für die Reaktion des Fettgewebes auf den Ausfall des Keimdrüsenhormons: nur bei einem Teil der klimakterischen Frauen (LICHTWITZ, G. A. WAGNER, vgl. GLATZEL¹), oder der kastrierten Männer kommt es zur Verfettung (FALTA, GRAFE). Auch H. GLATZEL¹ hat neuerdings auf die ausschlaggebende Rolle der

¹ GLATZEL, H.: Dieses Handbuch, Bd. VI/1, S. 533, 511, 512, 513ff. 1942.

individuellen, insbesondere präorbiden Konstitution für die verschiedenen Formen pathologischer Verfettung hingewiesen. In seinem Beitrag findet sich ein Überblick über die verschiedenen Fettsuchts- bzw. Fettleibigkeitstypen (S. 513 ff.). Die neueste zusammenfassende Darstellung der Erbpathologie der Fettsucht stammt von HANHART¹. Dieser Autor nimmt kritisch Stellung zu den öfters betonten *Beziehungen zwischen Fettsucht und Diabetes*. Wenn auch durchaus zuzugeben ist, daß aus Einzelstammtafeln wie derjenigen KUGELMANNs keine weitgehenden Schlußfolgerungen genetischer Art gezogen werden dürfen, so liegen doch umfangreichere gleichsinnige, wenn auch sicher methodisch nicht ideale Untersuchungen B. ASCHNERS vor. Des weiteren sprechen zahlreiche klinische Erfahrungen für die Beziehungen von Fettsucht und Diabetes. Nach KISCH kommt es fast in der Hälfte der Fälle kindlicher und juveniler Fettsucht später zur Entwicklung eines Diabetes. Die Häufigkeit der Fettsucht bei Diabetikern wird mit 15% (FRERICHS, LICHTWITZ), 30% (SEEGEN), 34% (SECKEL-UMBER), 35% (JOSLIN), 45% (BOUCHARD) angegeben. Auf der Grundlage eines noch geringgradigen Diabetes entwickelt sich häufig eine („diabetogene“) Fettsucht (v. NOORDEN). Umgekehrt wird bei Fettsüchtigen häufig Glykosurie beobachtet (v. BERGMANN, vgl. Fall S. 61, unten).

Somit hat die alte klinische Erfahrung der Beziehungen von Fettsucht und Zuckerkrankheit auch heute noch Geltung. Die endokrinologischen und stoffwechselfathologischen Deutungen dieser Zusammenhänge können hier nicht weiter erörtert werden (vgl. LICHTWITZ 1926, S. 910). Allerdings muß, in Übereinstimmung mit HANHART, gefordert werden, daß das Gebiet durch neue, umfangreiche genealogische Untersuchungen weiter ausgebaut wird, wozu jedoch nur „eine ständig mit der Klinik zusammenarbeitende, streng individualisierende Familienforschung“ geeignet wäre (HANHART 1940).

Fettsucht, Diabetes und Gicht bildeten bekanntlich bis vor kurzem die scheinbar fest begründete „Trias“ „konstitutioneller“ Stoffwechselfeiden, deren Schilderung, wie eingangs erwähnt, den Kernpunkt jeder internistischen Konstitutionspathologie bildete. Die hypothetische Begründung dieses Zusammenhangs durch eine „allgemeine Erkrankung des Protoplasmas mit vererbbarer Anlage“ (EBSTEIN) oder durch die Annahme einer allgemeinen Stoffwechselferlangsamung (BOUCHARDs Bradytrophie) hat heute nur noch historisches Interesse.

Wenn J. BAUER noch 1921 meinte, die exakte Stoffwechselforschung scheine den letztgenannten Begriff wieder zu bestätigen, so beruft er sich dabei besonders auf GUDZENTS Vermutung einer abnormen Bindung der Harnsäure im Gewebe des Gichtikers, ferner auf BRUGSCH' und SCHITTENHELMs Annahme, daß die Störung des Harnsäurestoffwechsels bei Gicht auf der mangelhaften Funktionsweise eines hypothetischen urikolytischen Fermentes beruhe. Beide Hypothesen haben jedoch der Kritik nicht stand gehalten (THANNHAUSER; LICHTWITZ und STEINITZ), was nicht hindert, daß sie noch in neuesten Lehrbuchdarstellungen Aufnahme gefunden haben (z. B. bei BERGER in seinem Allergielehrbuch 1940). Übrigens lehnt auch GUDZENT die Bradytrophiehypothese BOUCHARDs ab (1928).

Auch die klinischen und erbpathologischen Befunde sprechen nicht im Sinne tieferer Zusammenhänge zwischen Gicht einerseits, Diabetes und Fettsucht andererseits. So fanden VIOLLE (1937) nur bei 1%, NAUNYN bei 2,3%, KÜLZ bei 3,4% ihrer Gichtiker einen Diabetes. GUDZENT (1928) beobachtete nur bei 2 seiner klinisch genau kontrollierten Gichtiker einen leichten Diabetes und nur eine Familie, wo der Vater Gichtiker, der Sohn Diabetiker war. Von GRUBERS Diabetikern sollen allerdings 9%, von v. NOORDENS 8% gichtkrank gewesen sein. Umgekehrt fand SECKEL unter 430 Diabetikern nur 9 männliche Gichtkranke

¹ HANHART: Handbuch der Erbbiologie, Bd. IV/2. 1940.

(2,1%). CANTANI findet Gicht bei Diabetes in 0,5%, SEEGEN in 3,4%, LENNÉ in 4,6%. Mit HANHART (1940) scheint mir zunächst ein ätiologischer Zusammenhang beider Erkrankungen nicht sicher bewiesen; von einer „besonders festen“ Korrelation, die F. K. STÖRRING glaubt feststellen zu dürfen, kann jedenfalls keine Rede sein.

Auch die behaupteten engen Beziehungen zwischen Gicht und Fettsucht halten der Kritik nicht stand (THANNHAUSER, LICHTWITZ, GUDZENT u. a.). GUDZENT stellte unter rund 200 Gichtkranken 10mal eine auffällige Fettsucht fest, die 7mal erbbedingt war. Die seltenen Fälle von Fettsucht bei Gicht lassen sich nach LICHTWITZ ungezwungen auf Überernährung zurückführen.

Die Neigung der Gichtiker zur Bildung von Harnsedimenten wird auch von der modernen Klinik anerkannt (LICHTWITZ), soll aber — im Gegensatz zu alten und noch heute weit verbreiteten Anschauungen — nicht auf der unterstellten „harnsauren Diathese“ beruhen (THANNHAUSER). Die einzigen, mir bekannt gewordenen Zahlen sprechen jedoch auch hier für höchstens sehr lose Beziehungen: GUDZENT fand unter 78 genau kontrollierten Gichtfällen nur 1mal Harnleisteine. Die ebenfalls behauptete Neigung der Gichtiker zur Cholelithiasis wird von HANHART, wohl mit Recht, als unbewiesen angesehen, da von 50 Gichtikern RAMIREZ' nur einer behaftet gewesen sein soll.

Wir kommen somit zum Ergebnis, daß die alte, berühmte Stoffwechselltrias heute nur noch als Museumsstück Interesse besitzt, daß aber allerdings Diabetes und Fettsucht engere Beziehungen besitzen.

Die *Gicht* nimmt ihnen gegenüber auch insofern eine Sonderstellung ein, als bei ihr anderweitige, außerhalb des Stoffwechsels gelegene konstitutionelle Faktoren eine pathogenetische Bedeutung besitzen. Es sind die *allergische Diathese* und eine besondere Organdisposition der Gelenke. Für die erstgenannte Anschauung haben sich JONES, WIDAL, LISSIER, SCHITTENHELM, MINKOWSKY, GUDZENT, LICHTWITZ und W. BERGER ausgesprochen. Die Frage findet bei dem letztgenannten Autor eine eingehende Besprechung (1940, S. 666). Hierher gehören auch die personellen und familiären Beziehungen von Migräne und Heuschnupfen einerseits, Gicht andererseits (Näheres bei HANHART 1940, sowie W. BERGER). Als kasuistisches Beispiel der erblichen allergischen Diathese eines Gichtikers diene folgende Beobachtung:

Fritz H., 64jähriger höherer Beamter. 36jährig Nierenentzündung. 38jährig Tonsillektomie wegen rezidivierender Anginen. 56jährig typischer Podagraanfall. Im Urin öfters Ziegelmehlsediment. Chronisch-rezidivierende gichtische Keratoiritis. Trinkt „ab und zu ein Glas Wein“. Seit Jahren Ekzem rechte Brust. Nach Noviform-Augensalbe Bindehautschwellung. Nach innerer und äußerer Jodanwendung Ausschlag aus kleinen roten Papeln. Körpergröße 176 cm, Gewicht 81,5 kg. Plethorisch aussehender Pykniker. Geringe Albuminurie. Viel hyaline Zylinder. Rest-N 40 mg%. Harnsäure im Nüchternblut nach fleischnreicher Ernährung deutlich erhöht (6,4 mg-%). Einzelne Extrasystolen, etwas verbreiterte Aorta (Rö.). Ekg: Linkstyp und Linkshypertrophie. RR 150/100.

Eine Tochter leidet seit dem 2. Lebensjahre an starkem Asthma nach bestimmten Speisen, sowie Erdbeer-Urticaria; ist gallensteinleidend.

Über die pathogenetische Bedeutung einer Gelenkdisposition zur Gicht sind die Ansichten geteilt; dafür haben sich unter anderen J. BAUER, F. v. MÜLLER, O. MINKOWSKI und besonders W. BERGER ausgesprochen, dagegen LICHTWITZ (1926) und HANHART. LICHTWITZ hat jedoch, wie aus seinem letzten Werk (1936, S. 110, 111 und 154) hervorgeht, seine Anschauung geändert. Auch ich habe wiederholt einschlägige Beobachtungen gemacht, z. B. bei einem Apotheker, der in der Jugend an schwerer akuter Polyarthritits mit schwerem Myokardschaden (erst Verlängerung der P-Q-Zeit, später totaler Block), später an echten Gichtanfällen, besonders im Anschluß an reichliche Mahlzeiten mit starkem Rotweingenuß erkrankte oder bei einem 50jährigen plethorisch-adipösen Mann von athletisch-pyknischem Körperbau, der an einer schweren Arthrosis deformans

des rechten Hüftgelenks leidet und schon 5 typische Podagraanfalle durchgemacht hat, dessen letzter den Patienten zu mir führte.

Eingehender wird die Frage an Hand des Schrifttums bei BERGER sowie HANHART besprochen. Die oben erörterten, zum Teil fraglichen Zusammenhänge zwischen Gicht, anderweitigen Stoffwechselstörungen, Gelenkerkrankungen und allergischer Diathese bilden den Inhalt der seit Jahrzehnten viel diskutierten Lehre vom Arthritismus. „Als Arthritismus oder Herpetismus — die Engländer sagen auch Lithämie — bezeichnen (wie JUL. BAUER ausführt) französische Autoren jene vererbare Körperverfassung, welche man offenkundig zur Erklärung der unbestreitbaren Tatsache supponieren muß, daß gewisse Erkrankungen wie Gicht, Fettsucht, Diabetes, Konkrementbildung in Gallen- und Harnwegen, prämatüre Atherosklerose, Rheumatismus, Neuralgien, Migräne, Asthma bronchiale, Ekzeme und andere Dermatosen einerseits bei ein und demselben Individuum mit einer gewissen Vorliebe in variabler Kombination simultan oder sukzessiv aufzutreten und andererseits in mannigfacher Verteilung und Gruppierung die verschiedenen Mitglieder einer Familie heimzusuchen pflegen (BAZIN, LANCERAUX, BOUCHARD). CHARCOT bezeichnet in seinen Dienstagsvorlesungen den Arthritismus „als einen Baum... dessen Hauptverzweigungen die Gicht, der Gelenkrheumatismus, gewisse Formen von Migräne, gewisse Hautkrankheiten sind“. Eine ausgezeichnete historisch-kritische Darstellung der Arthritismuslehre verdanken wir O. MINKOWSKI (1903).

Die typische Krankengeschichte eines Arthritikers repräsentiert der folgende 51jährige Prokurist; als Kind und im Weltkrieg (Soldat) Gelbsucht. 35jährig und jetzt wieder Atembeschwerden bei Anstrengungen. Neuerdings auch typische anginöse Beschwerden mit Ausstrahlen in den linken Arm. 48jährig Gallenblasenentzündung. 49jährig heftige linksseitige Nierenkolik; Steine röntgenologisch nachgewiesen.

Pykniker, kurzer Hals, Körpergröße 161 cm, Gewicht 69 kg (Höchstgewicht 82 kg), Thorax 93 cm. Akne vulgaris des Rückens. RR 150/80. Ekg. Linkstyp. Nach Belastung Abflachung von T₁ (Coronarinsuffizienz). Leber 1 Querfinger. Urin 0,2% Sacch. Später \emptyset . Blutzucker 101 mg-%.

Beurteilung: Typischer „Arthritiker“: Nephro- (und Chole-?) Lithiasis, Cholecystopathie, frühzeitige Arteriosklerose, leichter Altersdiabetes, pyknischer Körperbau.

Die Verwaschenheit und bisherige Unbewiesenheit des Arthritismusbegriffes, die unzweckmäßige Einbeziehung mancher Erkrankungen — z. B. der Struma durch LICHTWITZ, der Alkaptonurie, der Otosklerose und gewisser Glaukomformen durch J. BAUER — haben verschiedene Autoren zu starker Kritik gegenüber dem „sehr vagen und schwer definierbaren Arthritismus“ (E. Grafe 1936) veranlaßt. Wenn, wie C. HART (1922) berichtet, von manchen Autoren auch noch Hämorrhoiden und „Leberschwellung“ in das Gebiet des Arthritismus gerechnet wurden, so begreift man, daß dieser Autor mit STOELTZNER von einem „beinah unheimlich buntscheckigen“ Bilde spricht, das sich da aufrollt. Auch GUDZENT hat sich in ähnlichem Sinne ausgesprochen (1928). In besonders nachdrücklicher Form hat BLOCH den Arthritismus-Begriff vom Standpunkt des Dermatologen aus bekämpft. Im Ekzem sieht er eine Erkrankung, für deren Entstehung „nur die besondere Konstitution eines einzelnen Organs, der Haut“ verantwortlich zu machen sei, und zwar die besondere Empfindlichkeit gegenüber Allergenen. Von der — wie BLOCH mit Recht betont — noch niemals versuchten korrelationsstatistischen Untersuchung dieser Frage erhofft er nichts. Demgegenüber muß doch betont werden, daß neuere Untersuchungen gewisse, wenn auch nicht sehr große Korrelationen zwischen Ekzem und sonstigen Allergosen erwiesen haben (CATSCH) und, daß hundertfältige klinische Erfahrungen die Beziehungen zwischen Ekzem und anderen Allergo-Dermatosen (z. B. Herpes, Milchschorf, Prurigo) einerseits und sonstigen allergischen bzw. exsudativen Symptomen andererseits belegen.

Trotz der kritischen Stimmen haben namhafte Autoren bis in neuere Zeit am Begriff des Arthritismus festgehalten. So schreibt KREHL (1918):

„Es ist gewiß als eine glückliche Fügung des Schicksals anzusehen, daß die französische Klinik den Begriff des Arthritismus beibehielt, und wir müssen den deutschen Forschern danken, die bei uns das Interesse an dieser Form der Vorgänge, an den Diathesen, wieder erweckten. Aber wir dürfen uns nicht verhehlen, daß die Zeit der eigentlichen Arbeit noch vor uns liegt.“

Neben HIS, F. v. MÜLLER (1919), W. BERGER, ROESSLE (1940), STERN, LICHTWITZ (1936), HILLER, CLAUSEN, HANHART, CATSCH u. a. hat sich besonders v. PFAUNDLER für die Existenz des Arthritismus eingesetzt¹.

Der nächstliegende Weg, die viel erörterte Frage nach der Berechtigung des Arthritismusbegriffs mit korrelationsstatistischen Methoden anzugehen, ist merkwürdigerweise erst in jüngster Zeit von A. CATSCH besritten worden. Seine Berechnungen stützen sich auf 1961 in unserer Abteilung intern-neurologisch, konstitutions- und eropathologisch genau untersuchte Personen und führten zu den aus den folgenden Tabellen ersichtlichen Ergebnissen:

Tabelle 36. Wechselseitige Korrelationen der „arthritischen“ Krankheiten und ihre Abhängigkeit vom pyknischen Habitus. (Nach CATSCH, 1942.)

	n_1	n_2	p_1	p_2	p_3	$\frac{\text{Diff. } p_1 - p_2}{m_{\text{diff.}}}$	r_1	r_2
♂ Chron. Rheum./Diabetes . . .	4	3	14,9	36,3	37,5	1,32	+0,064	+0,112
Diabetes/Chron. Rheum. . . .			1,2	2,9	4,8	1,33		
♀ Chron. Rheum./Cholelith. . .	17	12	13,5	26,2	32,4	2,44	+0,100	+0,176
Cholelith./Chron. Rheum. . .			6,4	12,3	14,8	2,10		
♂ Chron. Rheum./Akuter Rheum.	8	5	14,9	17,8	26,3	1,12	+0,019	+0,103
Akuter Rheum./Chron. Rheum.			4,8	5,7	8,1	0,94		
♂ Chron. Rheum./Arterioskler. .	16	12	14,9	24,6	41,4	2,89	+0,074	+0,266
Arterioskler./Chron. Rheum. .			6,9	11,4	19,4	2,45		
♀ Chron. Rheum./Arterioskler. .	14	9	13,5	26,4	25,0	1,58	+0,088	+0,110
Arterioskler./Chron. Rheum. .			5,2	10,1	11,1	1,68		
♂ Diabet./Arterioskler.	3	2	1,2	4,6	6,9	1,21	+0,087	+0,117
Arterioskler./Diabet.			6,9	27,2	25,0	1,18		
♀ Diabet./Arterioskler.	4	4	1,4	7,5	11,1	1,85	+0,124	+0,197
Arterioskler./Diabet.			5,2	28,5	40,0	2,25		
♀ Diabet./Akuter Rheum. . . .	2	2	1,4	3,9	8,2	1,26	+0,050	+0,112
Akuter Rheum./Diabet. . . .			5,0	14,3	20,0	1,19		
♀ Cholelith./Arterioskler. . . .	5	5	6,4	9,4	13,9	1,30	+0,033	+0,104
Arterioskler./Cholelith. . . .			5,2	7,7	13,5	1,47		
♀ Cholelith./Nephrolith. . . .	3	3	6,4	25,0	37,5	1,82	+0,080	+0,150
Nephrolith./Cholelith. . . .			1,2	4,6	8,1	1,53		
♂ Akuter Rheum./Arterioskler. .	7	4	4,8	10,8	13,8	1,41	+0,081	+0,150
Arterioskler./Akuter Rheum. .			6,9	15,5	21,1	1,53		

Die Zeile „Diabetes/Arteriosklerose“ ist z. B. folgendermaßen zu verstehen: n_1 absolute Anzahl der Personen mit Diabetes und Arteriosklerose; n_2 absolute Anzahl der pyknischen und pyknisch-athletischen Personen mit Diabetes und Arteriosklerose; p_1 prozentuale Häufigkeit des Diabetes im Gesamtmaterial; p_2 prozentuale Häufigkeit des Diabetes bei Arteriosklerotikern; p_3 prozentuale Häufigkeit des Diabetes bei pyknischen und pyknisch-athletischen Arteriosklerotikern. Der Quotient $\frac{\text{Diff. } p_1 - p_2}{m_{\text{diff.}}}$ gibt an, um wieviel die Differenz $p_1 - p_2$ größer ist als der Fehler der Differenz. r_1 Korrelationskoeffizient, bezogen auf die Gesamtmenge der Personen; r_2 Korrelationskoeffizient, bezogen auf die Teilmenge

¹ PFAUNDLER, M. v.: Handbuch der Erbbiologie, Bd. II, S. 651f.

der 239 Männer bzw. 371 Frauen mit pyknischem und pyknisch-athletischem Habitus. Der Umstand, daß die Erhöhung des r_1 zu r_2 nicht streng parallel der Erhöhung des p_2 zu p_3 geht, erklärt sich aus den jeweiligen, der Berechnung zugrunde gelegten Mengen der Personen. Bei der Tabelle sind im Vergleich zu Tabelle 15 bei CATSCH 1941 die statistisch nicht reellen Korrelationen weggelassen.

Tabelle 37. Korrelationskoeffizienten zwischen allergischen Merkmalen einerseits und chronischem Rheumatismus und Cholelithiasis andererseits. (Nach CATSCH, 1942.)

	Chronischer Rheumatismus				Cholelithiasis	
	♂		♀		♀	
	r_1	r_2	r_1	r_2	r_1	r_2
He	+ 0,033	+ 0,160	+ 0,020	+ 0,021	+ 0,030	+ 0,045
M	+ 0,006	+ 0,072	+ 0,083	+ 0,091	+ 0,092	+ 0,160
C	+ 0,077	+ 0,125	+ 0,018	+ 0,058	+ 0,020	+ 0,063
U	+ 0,044	+ 0,109	+ 0,019	+ 0,012	+ 0,075	+ 0,172
E	- 0,013	+ 0,083	+ 0,026	+ 0,037	+ 0,018	- 0,015
Rv	- 0,003	- 0,034	+ 0,033	+ 0,056	+ 0,067	+ 0,081
Heu	+ 0,019	+ 0,106	+ 0,026	+ 0,025	+ 0,065	+ 0,180
A	+ 0,007	- 0,067	- 0,039	- 0,050	- 0,022	- 0,029

He Herpes, M Migräne, C Conjunctivitis, U Urticaria, E Ekzem, Rv Rhinitis vasomotorica, Heu Heuschnupfen, A Asthma bronchiale. r_1 und r_2 wie in Tabelle 36.

Tabelle 38. Häufigkeitsverteilung der Kombinationen allergischer Krankheiten bei Personen mit chronischem Rheumatismus und Gallensteinen (in %). (Nach CATSCH, 1942.)

K	Chronischer Rheumatismus				Cholelithiasis			
	♂		♀		♀		♂	♀
	p_1	p_2	p_1	p_2	p_1	p_2	p_g	
0	67,9	58,0	52,2	54,3	34,4	32,5	68,7	55,2
1	17,2	22,6	22,8	22,2	41,0	37,8	22,0	28,6
2	8,6	11,3	12,9	12,4	14,8	18,9	7,3	11,4
3—8	6,3	8,1	9,1	11,1	9,8	10,8	2,0	4,8
χ^2	19,54	22,54	4,50	9,80	19,44	25,48	—	—

K Klasse der Kombinationen, p_1 Häufigkeit bei allen Kranken, p_2 Häufigkeit bei pyknischen und pyknisch-athletischen Kranken, p_g Häufigkeit im Gesamtmaterial.

Der in den Tabellen 36—38 wiedergegebene Tatbestand läßt sich dahingehend zusammenfassen, daß zwischen allergischen Krankheiten, rheumatischen Leiden, Gallensteinen, Diabetes und Arteriosklerose viele wechselseitige positive Korrelationen bestehen. Diese korrelativen Beziehungen sind ihrerseits vom jeweiligen Körperbautyp abhängig, und zwar in dem Sinne, daß der pyknische, bzw. pyknisch-athletische, ja auch „arthritisch“ genannte Habitus die bestehenden Korrelationen verstärkt.

Im ganzen genommen sind die an Häufigkeit zweifellos überwiegenden positiven Korrelationen in ihrer Stärke verhältnismäßig gering und zwar sowohl hinsichtlich der korrelativen Verbundenheit der einzelnen Erkrankungen des sog. „Arthritismus“-Kreises, als auch hinsichtlich ihrer Abhängigkeit vom pyknischen bzw. pyknisch-athletischen Körperbau. Man sieht also auch hier wieder, daß dem Körperbau lediglich die Rolle zugesprochen werden kann, daß er gewisse krankhafte Reaktionen verstärkt bzw. spezifisch färbt.

Man kann demnach zusammenfassend feststellen: „Die ausgezeichnete ursprüngliche Erfassung des Arthritismus“ (R. ROESSLE 1940) hat der Kritik

standgehalten. Klinische, korrelations- und (wie wir sehen werden) erbbiologische Befunde lassen erkennen, daß zwischen den Hauptrepräsentanten dieser Erkrankungen, insbesondere der Fettsucht, dem Diabetes, den Arthritiden und der allergischen Diathese Beziehungen bestehen. Die früher mit besonderem Nachdruck betonte Einbeziehung der Gicht ist jedoch nicht berechtigt: es ist zwar möglich, daß auch diese Konzeption der alten französischen Klinik zu Recht besteht. Wegen der extremen Seltenheit der Arthritis urica läßt sich aber an Hand des vorliegenden Beobachtungsgutes nichts Verwertbares aussagen. Hier hätten große planmäßige Sammelforschungen einzusetzen.

Die *ätiologischen Vorstellungen* der alten Kliniker über den Arthritismus dürften im wesentlichen zu Recht bestehen: der Arthritismus ist eine letzten Endes erbbedingte Reaktionsform, deren Manifestation allerdings weitgehend von Umweltmomenten, vor allem der Ernährung, toxischen (Alkohol, Tabak), infektiösen, klimatischen und auch endogenen, z. B. endokrinen Faktoren abhängig ist. Über das Stadium kasuistischer Einzelbeobachtungen sind wir bei der Erblichkeit des Arthritismus noch nicht hinaus¹. Das ist gut begreiflich, da nur solche Untersuchungen Erfolg versprechen, die das ganze große Gebiet der einschlägigen Erkrankungen umfassen; derartige Untersuchungen aber sind schwierig und zeitraubend. Die meisten bisherigen genealogischen Untersuchungen befassen sich vorwiegend mit einem Einzelleiden, dem Diabetes, der Fettsucht, den Gelenkerkrankungen, der allergischen Diathese. Wo von höherer Warte aus das Gesamtgebiet unter Einschluß der Körperbauverhältnisse berücksichtigt wurde (z. B. in manchen Stammtafeln HANHARTS) handelt es sich um ausgelesenes, nicht summierend statistisch verarbeitetes Krankengut; es fehlen auch die Untersuchungen einer gleichwertigen Normalbevölkerung und oft genug handelt es sich um anamnestisch, nicht durch Eigenuntersuchungen gewonnene Ergebnisse. Diese Lücke läßt sich durch noch so weit in die Aszendenz hinaufreichende Geschlechterfolgen nicht ausfüllen.

Daß aber tatsächlich der Begriff der arthritischen Familie kein leerer Wahn ist, sei an 3 Familien gezeigt. Die erste entstammt unserem Beobachtungsgut und wurde von A. CATSCH 1941 veröffentlicht:

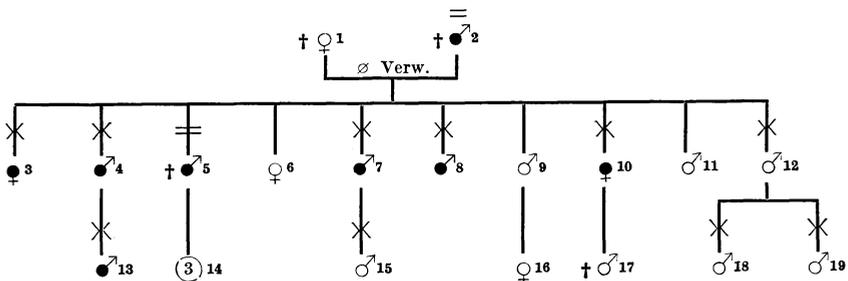


Abb. 188. Stammtafel 23: Familiäres Auftreten des „Arthritismus“. ● Manifestation des Arthritismus, × selbst untersucht, = Arztbericht bzw. Krankenblatt. 1. 47jährig gestorben an Blutvergiftung nach Furunkulose. 2. 59jährig gestorben an diabetischer Gangrän, Potus. 3. 61jährige Pyknika. Diabetes mell. Benigne Nephrosklerose. Arthros. deform. Ekzem. Herp. labial. Katarakt. 4. 59jähriger Pykniker. 36jährig Nephritis. Blepharitis. Herp. lab. Katarakt. Potus. 5. 54jährig gestorben an Apoplexie. Schrumpfniere. Diabetes mell. Adipositas. Potus. Herzinsuffizienz. 6. 56jährig. Unterleibsgeschwulst. 7. 53jährig. Pykn.-Athlet. Gicht. Alkohol. Lebercirrhose. 8. 50jährig. Pykn.-Athlet. Cholezystitis. Blepharocconjunct. Myokardschaden. 9. 49jährig. Angeblich gesund. 10. 47jährige Pyknika. Primelurticaria. Ekzem. Arteriosklerose. 11. 46jährig. Herpes zoster. 12. 40jährig. Pykn.-Athlet. Akute Nephritis. Herzinsuffizienz. 13. 30jährig. Pykn.-Athlet. Bronchialasthma. Heuschnupfen. Erdbeerurticaria. Potus. 14. Näheres unbekannt. 15. 18jähriger Leptosomer. Akute Nephritis. Herpes labialis. 16. 13jährig. Angeblich gesund. 17. 20jährig verunglückt. 18. 14jähriger Leptosomer. Intern o. B. 19. 6jähriger Mesosomer. Wiederholt Otitis media.

¹ Vgl. dazu HANHART: In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. IV/2, S. 780f.

Die zweite Beobachtung verdanken wir M. v. PFAUNDLER¹:

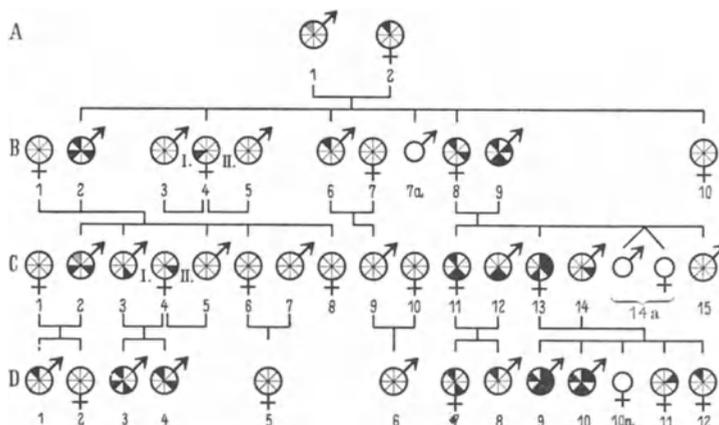


Abb. 189 A—D. Stammbaum 24. A₁ Kaufmann, „Magen- und leberleidend“; Näheres unbekannt; A₂ Gicht-hände „schon immer“, † Ca.; B₁ „aus kerngesunder Familie“; B₂ Großkaufmann und Bankier, früher Gicht, Neurasthenie, Rheumatismus; B₄ Schauspielerin, „sehr nervös“, erste Ehe geschieden; B₅ Kaufmann, „steinkrank“ (Galle?); B_{7a} angeblich nach Vaccination im zweiten Jahr †; B₈ Diabetes, Gicht, Heufieber; B₉ Kaufmann, chronisches Ekzem, Fettsucht, Obstipation, Asthma, Migräne; B₁₀ wohl moralisch etwas defekt, in Amerika verschollen; C₁ aus gesunder Familie; C₂ Bankier, tikkkrank, Rheumatiker, wahrscheinlich Lithiaisis; C₃ Arzt und Chemiker; Idiosynkrasie gegen Jod, † an Appendicitis; C₄ in zweiter Ehe mit dem Schwager verheiratet, Rheumatismus, Herzfehler; C₅ Chemiker und Fabrikant, Spekulant; C₆ neuropathisch (leicht); C₇ Privatgelehrter; C₈ Malaria; C₉ Kaufmann; C₁₁ Gallenstein operiert, Schrift Haut ++, Erröten; C₁₂ Schriftsteller, mittelschweres Bronchialasthma, spastische Obstipation, Hämorrhoiden, Schleimkoliken; C₁₃ Milchschorf, Ekzem, Nesselsucht, Ohnmachten und Migräne; C₁₄ kaufmännischer Angestellter, Rheumatiker; C_{14a} frühverstorbene ZZ.; C₁₅ ohne Beruf, durch katarrhalische Anfälligkeit und Kopfschmerzen, dauernd schulbehindert; dann Fettsucht, früh Glatze; D₁ Heterodystrophiker; D₂ Katarrh, schwer aufzuziehen, nervöser Zappler; D₃ Lichen urticatus, Kuhmilchidiosynkrasiker? verträgt fast kein Medikament; D₄ katarrhalisches, heterodystrophisches Kind; D₅ fast in allem wie D₂; D₆ Milchschorf, Intertrigo, Ekzem, nervöses Erbrechen, Katarrhe, vegetative Stigmata, Lymphatiker, zweimal mandeloperiert; D₁₀ ähnlich wie D₅, dazu Schweißneigung, Ohnmacht auf Salbenprobe; D_{10a} Frühgeburt †; D₁₁ leichtes trockenes Ekzem, lang dauernd; D₁₂ jede künstliche Ernährung im ersten Lebenshalbjahr scheidert.

(Nach v. PFAUNDLER. Aus Handbuch der Erbbiologie, Bd. 2. 1940)

Der dritte Stammbaum ist 1940 von ROESSLE mitgeteilt worden²:

Er zeigt nach Verfasser „eine Familie mit zahlreichen Äußerungen von Arthritis, bei ausgesprochen pyknischem Habitus mit frühzeitiger Thoraxstarre, infolgedessen zunehmender Schwere und Häufigkeit des Emphysems im Alter. Verhältnismäßig frühe Arteriosklerose (vgl. Nr. 8), deren mehrfache Lokalisation an den Coronararterien. Vorkommen von Arteriolosklerose mit frühem Tod an vaskulärer Schrumpliere“.

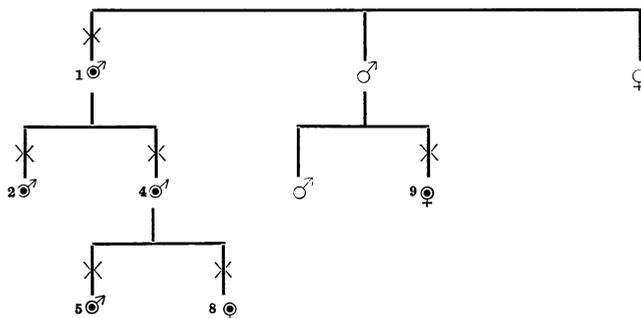


Abb. 190. Stammtafel 25: Arthritis-Familie nach ROESSLE.

¹ PFAUNDLER, M. v.: Handbuch der Erbbiologie, Bd. II, S. 673.

² „Pathologische Anatomie der Familie“, S. 134: Einige für unsere Zwecke unwesentliche Befunde wurden hier weggelassen.

1. 74jähriger Fleischer. Groß, sehr kräftig. Lungenemphysem. Fettherz. Pulmonal- und Aortensklerose. Prostatahypertrophie. Arthrosis und Spondylosis deformans (Sektion).

2. 66jähriger Hofmetzger. Untersetzt. Thorax stark gewölbt. Verknöcherungen der Rippenknorpel. Hirnerweichung, durch Embolie der A. cerebri media bei Endokarditis der Aortenklappen, Mitralis und Tricuspidalis. Spondylosis deformans. Starke Coronarsklerose. Fettleber (Sektion).

4. 60jähriger Fleischer. Etwas untersetzt. „Senile Gangrän“. Lungenemphysem. Verknöcherung der Rippenknorpel. „Arthritis“. Harnsteine. Gicht. Coronarsklerose (Sektion).

5. 37jähriger Fleischermeister. Renale Wassersucht. Hirnblutungen. Herzhypertrophie. Thrombose der Femoralis. Verknöcherung des I. Rippenknorpels und Kehlkopfes. Mäßige Coronarsklerose. Fettleber (Sektion).

8. 35jährig. Verheiratet. Sepsis nach Abort. Peritonitis. Aortensklerose. Leichte Verdickung des Tricuspidalsegels, stärkere des Mitralsegels (Sektion).

9. 49jährig. Ledig. Schlank. Blasen- und Nierensteine. Peritonitis. Leichte Pulmonalsklerose. Abgelaufene Endokarditis (Sektion).

Die bunte Fülle derartiger Stammtafeln, d. h. die Heterophänie bei relativ einheitlicher genetischer Grundlage soll hier unter besonderem Hinweis auf M. v. PFAUNDLERS treffende Darstellung (1940, S. 673f.) nicht näher erörtert werden, zumal auf diesem Gebiet fast alles noch problematisch ist. v. PFAUNDLER ist jedoch darin unbedingt zuzustimmen, daß die Ablehnung der Heterophänie durch manche sog. „Fachgenetiker“ an der Wirklichkeit derartiger immer wieder von verschiedenen Beobachtern festgestellter Tatsachen nichts ändern kann. Die Natur richtet sich nun einmal nicht nach dem einfachen MENDEL-Schema um jeden Preis: „Jede Kanonisierung führt zum Dogma und für Dogmen ist in der Biologie kein Platz“ (LUXENBURGER 1936). Im einzelnen denkt v. PFAUNDLER an Polymerie, speziell Modifikationsgene, genotypisches Milieu, multiple Allelie, modifizierende Umweltwirkungen, um den Erfahrungen in Arthritismusfamilien gerecht werden zu können. Es handelt sich genetisch „um das Zusammenspiel von einem (oder mehreren) regierenden und von zahlreichen weiteren und wechselnden Genen“. Innerhalb dieses Genkomplexes spielt nach v. PFAUNDLERS Theorie eine besonders maßgebende Rolle ein bestimmtes Modifikationsgen, das das gemeinsame „Terrain“ des Arthritismus schafft. Die wechselnden Manifestationen der Diathese hängen noch von der von Fall zu Fall wechselnden Beschaffenheit des übrigen Genoms und von Umweltfaktoren ab.

Wie bei anderweitigen Abwegigkeiten der Erbkonstitution hat man auch bei den gesunden Mitgliedern von Arthritismusfamilien nach Merkmalen der pathologischen Veranlagung gefahndet. Als solche wurden vielerorts die HEBERDENSCHEN Knoten, besonders der Fingerstreckseiten aufgefaßt. Wenn ihnen von manchen Autoren jede Beziehung zur Gicht bzw. zum Arthritismus abgestritten wird (GUDZENT, ASSMANN, CHARCOT, GARROD u. a.), so sprechen sich doch manche erfahrenen Kliniker für Zusammenhänge aus (MINKOWSKI 1903). Daß HEBERDENSCHEN Knoten bei Gichtikern vorkommen, steht nach MINKOWSKI fest. Nach Besprechung des von ihm durchaus anerkannten Arthritismus schreibt LICHTWITZ (1936):

„Bei allen diesen für Gicht, Migräne, Asthma, angiospastische Störungen disponierten Menschen und bei Töchtern gichtkranker Väter finden sich häufig HEBERDENSCHEN Knoten.“

Einen entsprechenden Fall eigener Beobachtung lasse ich folgen:

Ursula S., 55jährige Kaufmannsgattin. Chronische Obstipation. Chronischer Lumbago. 27jährig erstmals beim Stillen des ersten Kindes um 0,3% Urinzucker beobachtet. Dauer $\frac{3}{4}$ Jahre. Nur geringe Diät. Später nie mehr Zucker.

Körpergröße 163 cm, Gewicht 59 kg. Thoraxumfang 73 cm. Mesosom. Dürrtigger Ernährungszustand (starke Gewichtsabnahme in letzter Zeit durch große Sorgen). Akrocyanose der Hände. Am 2., 4. und 5. Finger rechts typische HEBERDENSCHEN Knoten, seit etwa $\frac{3}{4}$ Jahr bestehend (Abb. 191a und b). Nie Gichtanfälle oder Gelenkrheumatismus. Harnsäure im Blut 2 mg-%. Blutzucker 101 mg-%. Harn, auch 24-Stundenmenge, zuckerfrei. Urin: Eiweißspuren. Senkung $\frac{2}{4}$. Auch sonst intern o. B.

Beurteilung: HEBERDENSCHEN Knoten. Lactationsglykosurie.

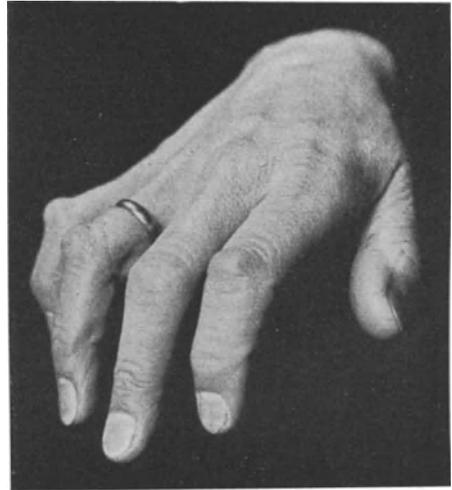
Bruder: Eugen E., 56jähriger Bankbeamter. 50jährig „Gichtanfall“ mit Schmerzen linker Unterschenkel. 51jährig Schwindelanfälle, gebessert nach Rauchabstinenz. 53jährig nach Angina „entzündliche Erscheinungen an beiden Füßen, wahrscheinlich gichtischer Art“, die auf Atophan und Bettruhe verschwanden (Arztbericht). Nach Aufstehen erneute starke Schwellung und Rötung beider Beine, rechte Fußsohle von prägangränösem Aussehen. Internes Krankenhaus: Dysbasia intermittens (fehlende Dorsalis pedis beiderseits), Thrombose erst im linken, dann im rechten Unterschenkel. „Gichtische Veranlagung“: Im Blut 9 mg-% Harnsäure. An den Großzehen „Schwellung auf Grund uratischer Diathese“. Großer kräftiger Mann. Starker Fleischesser. Früher starker Raucher (8 Zigarren, 20 Zigaretten). Reichlich Bier getrunken. Ekg: T-Zacken in allen Ableitungen stark abgeflacht, mäßiger Linkstyp. Therapie: Ruhe, Hochlagerung, Blutegel, Padutin, Lacarnol, Uricedin und Colchysatumtropfen. Die beiden letzten Medikamente wegen der „gichtischen Veranlagung“.

Beurteilung: Arterielle Erkrankung. Hyperurikämie. Fragliche Arthritis urica.

Vater und Vatersvater litten an Gicht. Ersterer: Typische Podagraanfalle mit Rötung und Schwellung im Großzeh, gebessert auf Uricedin. War groß (etwa 175 cm) und dick (95 kg). Starker Raucher. Kein Alkoholismus. † 54jährig an „Urämie“ (nach Angabe der Tochter) bzw. „Nierenschwund“ (nach Angabe des Sohnes).



a



b

Abb. 191a und b. HEBERDENSche Knoten des 2., 4. und 5. Fingers rechts bei erblicher Gichtdiathese und Lactationsglykosurie ohne sonstige Erscheinungen einer Arthritis urica (vgl. Text).

Auch anderweitige Stoffwechselstörungen können gelegentlich durch konstitutionspathologische Hinweissymptome aufgedeckt werden. So fielen mir bei einem 39jährigen, 178 cm großen, fetten, 106 kg schweren, grobknochigen, rotbackigen Mann am inneren Augenwinkel beiderseits völlig symmetrische, kleinbohnen große, flach erhabene Xanthelasmen auf. Der Verdacht auf Hypercholesterinämie (385 mg-%) und Hyperglykämie (145 mg-%) bestätigte sich. Daneben bestand starker Pruritus mit Kratzeffekten. Es handelte sich also um einen jener Fälle leichten, latenten Diabetes mit Hypercholesterinämie bei einem Fettsüchtigen. Das familiäre Vorkommen der Xanthelasmen wird bekanntlich öfters beobachtet, so beispielsweise von mir bei einer pyknisch-fetten 48jährigen Frau und ihrer gleich konstituierten, an Hypertension und Coronarsklerose leidenden Mutter, die 68jährig an Herzschlag starb, ebenso wie der Vater der letzteren. Essentielle Hypercholesterinämie mit Xanthelasmen (Cholesterindiathese) als wesentlichste Ursache ausgesprochen familiärer Cholelithiasis beschrieb PANZEL.

Auf die nach v. KREHL, v. PFAUNDLER u. a. sehr engen Beziehungen zwischen Arthritismus und *exsudativer Diathese*, dieser und allergischer Diathese soll hier nicht weiter eingegangen werden (vgl. v. PFAUNDLER 1940 S. 641, 655, 656). Sie bilden wohl auch den Ausgangspunkt für BORCHARDT'S Aufstellung des sog. „*Status irritabilis*“ („reizbare Konstitution“), der seinen Vorläufer in

THOMAS WHITES Diathesis inflammatoria und R. VIRCHOWS entzündlicher Diathese besitzt. E. WAGNER spricht schon 1888 von „reizbarer Konstitution“. Das gemeinsame Band von Arthritismus, exsudativer und allergischer Diathese, Lymphatismus, Status thymicolymphaticus, Vagotonie, Psycho- und Neuropathie sieht BORCHARDT in einer „erhöhten Reaktionsfähigkeit auf Reize“, die im Alter zu vorzeitiger Abnutzung führen soll, weshalb auch Arteriosklerose und andere Alterskrankheiten in den Bereich dieses „Status irritabilis“ einbezogen werden. Die „erhöhte Reaktionsfähigkeit“ wird für die heterogensten pathogenetischen Vorgänge in Anspruch genommen. So soll eine „Artabweichung“ den Reiz darstellen können, „der zu einer veränderten Einstellung des ganzen Gewebes führt“. Auf diese Weise will BORCHARDT aus einer „ererbten Schwäche bestimmter Nervenbahnen“ Gliawucherung, unter Umständen sogar Gliomatose ableiten. Andererseits nennt er als Teilerscheinung seines „Status irritabilis“ die „leichte Ansprechbarkeit und erhöhte Erschöpfbarkeit, auf die sich alle wesentlichen klinischen Erscheinungen der konstitutionellen Neurasthenie zurückführen lassen“. Wie man sieht, handelt es sich hier um Spekulationen, denen kein produktiver Wert zugesprochen werden kann. Dies, sowie die unbegrenzte Ausweitung des Arthritismusbegriffs durch BORCHARDT, haben — von wenigen, schwer verständlichen Ausnahmen abgesehen — dazu geführt, daß seine Lehre ohne Wirkung verhallt ist. So schreibt z. B. GIGON (1923): „Ein Status irritabilis mit allgemein erhöhter Reizbarkeit aller Gewebe und aller Organe existiert nicht und kann nicht existieren.“ Auch HANHART hat sich jüngst durchaus gleichsinnig geäußert (1940). Der sog. Status irritabilis stellt vielmehr eine unnötige und unklare Pandiathese im Sinne v. PFAUNDLERS dar.

Was die ältere Konstitutionsforschung der Franzosen unter „*Neuroarthritismus*“ versteht, ergibt sich am besten aus einem Ausspruch CHARCOTS. Nachdem er vom Baum des Arthritismus gesprochen hat, stellt er ihm den „Baum der Nervosität gegenüber, der die Neurasthenie, die Hysterie, die Epilepsie, alle Arten des chronischen Wahnsinns, die Tabes, die progressive Paralyse u. a. m. umfaßt. Diese beiden Bäume erwachsen sozusagen auf demselben Erdreich, sie stehen durch ihre Wurzeln in Verbindung, und haben so innige Beziehungen zueinander, daß man sich fragen kann, ob sie nicht im Grunde genommen ein einziger Baum sind“. Zweifellos sprechen manche klinischen Erfahrungen für derartige Zusammenhänge, z. B. die extrapyramidalen Erscheinungen schwerer Arthrotiker (KATZ), die Beziehungen zwischen Chorea minor und Polyarthrititis. Hierher gehören auch Beziehungen zwischen Diabetes und Nervenkrankheiten (GUINON und SOUQUES, AUERBACH, CHARCOT, NAUNYN, v. MENTZINGEN, I. A. SCHNEIDER, HANHART, PANSE, THEN BERG, KLEIST, J. LANGE, CURTIUS; vgl. auch die zusammenfassenden Darstellungen von MEGGENDORFER 1939 und HANHART 1940). Davon, daß der Neuroarthritismus „nahezu bewiesen“ wäre, wie HANHART 1940 meint, kann aber wohl kaum gesprochen werden. Einzelne Stamm bäume, die das belegen sollten, sind hierzu nicht geeignet. Nur umfangreiche, auslesefreie Familienforschungen mit Anwendung morbiditäts- und korrelationsstatistischer Methodik könnten uns hier weiter bringen.

Auf die außerordentlich seltenen erblichen Störungen des Eiweißstoffwechsels, die *Aminosäurediathesen* (UMBER), die Alkaptonurie und Cystinurie sei hier nur hingewiesen. Sie finden, ebenso wie die Erbpathologie des Diabetes in HANHARTS Stoffwechsellkapitel des JUSTSchen Handbuchs eine eingehende Darstellung (1940), da sie hohes erbpathologisches — und übrigens auch physiologisch-chemisches —, aber nur ganz untergeordnetes konstitutionsbiologisches Interesse besitzen.

e) Immunbiologie. Infektionsdisposition.

Sowohl die physiologisch wie die morphologisch ausgerichtete Besprechung der Konstitution verfolgte im wesentlichen zwei Absichten: einmal sollte ein möglichst vielseitiges, jeweils von verschiedenen Standpunkten ausgehendes System zur Typisierung der einzelnen Konstitutionen dargestellt werden, wobei gleich großes Gewicht auf die Charakterisierung gesunder wie kranker Menschen gelegt wurde. Weiterhin war zu untersuchen, welche Bedeutung die einzelnen Konstitutionstypen für die Krankheitsentstehung bzw. Krankheitsgestaltung besitzen, mit anderen Worten welche Rolle sie für die konstitutionelle (d. h. in der Person gelegene) Disposition zu verschiedenen Erkrankungen spielen.

Es zeigte sich, daß alle aufgeführten physiologischen Konstitutionstypen sowohl typologisch wie dispositionell von großer, wenn auch vielleicht nicht stets in beiden Richtungen völlig gleichwertiger Bedeutung sind. Bei der serologischen Beschaffenheit eines Menschen oder einer Menschengruppe ist dies jedoch — wenigstens nach unseren jetzigen Kenntnissen — anders. Wohl könnte man an Hand populärer Vorstellungen über die Bedeutung der individuellen Beschaffenheit der Körpersäfte vermuten, daß sich gerade auf diesem Wege eine Typologie der Person aufbauen ließe. Die bisherigen Erfahrungen haben das aber nicht bestätigt. „Wir können auch heute in der Mehrzahl der Fälle trotz aller Fortschritte auf dem Gebiete der physiologischen Chemie und der Serologie die Besonderheiten der Säfte nur ausnahmsweise erfassen“ (SCHIFF 1926). So eindrucksvoll die individuellen Reaktionsweisen des vegetativen und cerebros spinalen Nervensystems einschließlich der Psyche, ferner des Hormon- und Stoffwechselhaushaltes sind, so persönlichkeitsindifferent ist z. B. die Blutgruppen- und Blutfaktorenbeschaffenheit eines Menschen oder einer Menschengruppe.

Dem entspricht die Tatsache, daß sich keinerlei verwertbare Korrelationen zwischen den Blutgruppen und sonstigen erblichen Körpermerkmalen wie Körpergröße, Gewicht, Habitus, Haut- und Haarfarbe (nach LATTES), Schädelindex, Erythrocytendurchmesser (nach THOMSEN) feststellen ließen. Dies zeigt sehr deutlich folgende Tabelle:

Tabelle 39. Blutgruppen und Haarfarben. (Nach L. und H. HIRSFELD, aus LATTES.)

	A		B		AB		0		Gesamtzahl
	total	%	total	%	total	%	total	%	
Braun . . .	225	42,0	52	9,6	16	3,0	242	45,4	687
Blond . . .	113	44,2	16	8,6	6	2,3	116	44,9	257
Schwarz . .	92	44,5	18	7,8	8	3,6	90	44,1	208
	Im ganzen								1152

In den Fällen wo doch entsprechende Korrelationen festgestellt wurden, läßt sich dies durch Paarungsiebung oder sonstige Auslesewirkungen leicht erklären (THOMSEN 1940, S. 399). Die Annahme einer inneren Zusammengehörigkeit zwischen Blutgruppen und sonstigen anthropologischen Merkmalen ist jedenfalls unbegründet (THOMSEN).

Nach dem gleichen Autor wurde bis jetzt keine Koppelung zwischen Blutgruppen und einer anderen erblichen Eigenschaft gefunden. Auch fehlte bisher jeder Nachweis einer Korrelation zwischen Blutgruppen und bestimmten Krankheitsdispositionen. Da es bisher an einer auf genügend großes Zahlenmaterial gestützten Untersuchung dieser Art fehlte, veranlaßte ich Fräulein I. GUSKE, sie durchzuführen. Verarbeitet wurden 29105 Fälle des Schrifttums. Dabei ergaben

sich keine (Scharlach, Tabes, Krebs) bzw. nur ganz geringfügige, unsichere Korrelationen (Poliomyelitis, Diphtherie, Lungentuberkulose, Knochentuberkulose) zwischen Blutgruppen und Krankheitsdispositionen. Eine leichte negative Korrelation scheint zu bestehen zwischen Paralyse und Gruppe 0, eine leichte positive zwischen Paralyse und Gruppe B. Luische B-Träger werden vielleicht schneller WASSERMANN-negativ als andere Personen. Neuerdings hat SCHINZ die Frage nach Korrelationen zwischen Blutgruppen und malignen Tumoren in negativem Sinne beantwortet.

So wichtig die Blutgruppenzugehörigkeit für Rassen- und Vererbungsforschung, Vaterschaftsdiagnostik und Kriminalistik ist, für die Konstitutionslehre besitzt sie zur Zeit kein wesentliches Interesse und man kann deshalb den Titel „die Individualität des Blutes“, den LATTES seinem fast ausschließlich den klassischen Blutgruppen gewidmetem Buch gegeben hat, nur mit Einschränkung als kennzeichnend anerkennen. So wenig wie die Sonderart eines Menschen durch seine Haarfarbe oder seinen Schädelindex charakterisiert ist, ist dies bei der Blutgruppe der Fall. Bezeichnenderweise enthält das genannte Buch von LATTES kaum irgendwelche Hinweise auf anderweitige Merkmale der Individualität des Blutes, was darin begründet ist, daß „wir nicht imstande sind, durch chemische, physikalisch-chemische oder Fermentuntersuchungen die Rückwirkungen der individuellen konstitutionellen Verschiedenheiten der organischen Funktionen auf das Blut nachzuweisen... So können wir auch die qualitativen Unterschiede der Geschlechter, die zweifellos vorhanden sein müssen, nicht mit Sicherheit feststellen (GRÄFENBERG, MANOILOFF, JEGOROFF)“ (LATTES). Diese negative Feststellung bezieht sich aber auch auf das immunbiologische Verhalten, denn es ist zwar ziemlich allgemein anerkannt, daß die individuell, nicht nur rassenmäßig, wechselnde Bereitschaft zur Antikörperbildung von erblichen Momenten mitbedingt wird (vgl. S. 260f.), die einschlägigen Tatsachen sind jedoch nach LATTES u. a. noch zu wenig geklärt und zu schwer verständlich, um zur Grundlage einer konstitutionellen Typendiagnostik Verwendung finden zu können.

Auch auf dem Wege des Zellprotoplasmas kommen wir hier vorläufig nicht weiter. Es steht zwar fest, daß „jedes Individuum aus der befruchteten Eizelle das *Individualplasma* mitbringt, das in alle seine Körperzellen und deren Produkte (Intercellularsubstanz, Gewebsflüssigkeit, Blut, Lymphe, Sekrete, Exkrete) übergeht. Dies Individualplasma ist molekular und supramolekular (strukturell) spezifisch (GROSSER). Als Artspezifität ist diese Individualität lange bekannt (RAHL, HUPPERT, LUBOSCH).“ Durch direkte Methoden (z. B. die Präzipitinmethode) läßt sich jedoch der Nachweis des „Individualeiweißes“ nicht erbringen, vielmehr nur auf indirektem Wege mittels Transplantations- und Parabioseversuchen (BORST und ENDERLEN, zit. nach LUBOSCH 1925, GROSSER). Besonders eindrucksvoll sind in dieser Beziehung gelungene Hauttransplantationen bei eineiigen Zwillingen (K. H. BAUER 1927).

Um so größer ist die Bedeutung der Immunbiologie in Fragen der *Krankheitsdisposition*. H. v. HAYEK verkennt allerdings die Tatsachen durchaus, wenn er schreibt: „Dispositions- und Konstitutionsforschung sind Hilfswissenschaften der Immunbiologie“ (1921); dies braucht für die Leser der früheren Kapitel nicht näher begründet zu werden. Leider sind die gesicherten Tatsachen auf diesem Gebiet noch äußerst spärlich. Im folgenden soll versucht werden, sie kurz zu skizzieren.

Mit v. HAYEK definieren wir Immunbiologie als „die Wissenschaft des Abwehrkampfes, den der Körper gegen die Wirkung eingedrungener Krankheitserreger führt“. Wie stets, begegnen wir auch hier der Spannung zwischen analytischer und synthetischer Betrachtungsweise. Wohl sind wir uns durchaus im Klaren, daß aus der Betrachtung der serologischen Einzelphänomene „die Abwehrleistung als Ganzes... nie klar erkenntlich werden kann. Sie ist zu vielartig, und die Bedeutung der verschiedenen Momente ist im Einzelfall zu schwankend“ (v. HAYEK).

Trotzdem werden wir auch hier ohne eine Berücksichtigung der vielfach verknüpften Einzelvorgänge nicht auskommen.

Epidemiologische, klinische und serologische Beobachtungen zeigen die Unerläßlichkeit konstitutionsbiologischer Überlegungen auf dem Gebiet der Immunbiologie. Von den ersteren sei hier nur auf die „Auslesekrankheiten“ (OTTO LENTZ) hingewiesen, als welche sich besonders Poliomyelitis und Encephalitis epidemica erwiesen haben. Auch in Epidemiezeiten erkrankten bekanntlich meist nur einzelne Bewohner eines Ortes. So fand sich unter 124 Postencephalitikern PEUSTS nur ein einziger Fall, in dessen Dorf noch weitere Erkrankungen vorgekommen waren. Als klinisch besonders wichtig galten mit Recht von jeher die nach KRETZ „verschwindend seltenen“, gesicherten Fälle wiederholter Erkrankung an demselben, sonst fast stets dauernde Immunität hinterlassenden akuten Exanthem (Masern, Scharlach), besonders dann, wenn sich diese offensichtliche Insuffizienz der Antikörperbildung in familiärer Häufung feststellen läßt (SALZMANN, LENZ). Fehlende (manifeste) Infektion trotz ausreichender Exposition ist bekanntlich relativ häufig und erklärt es zum Teil, warum auch manche hochinfektiösen akuten Infektionskrankheiten, wie z. B. der Scharlach, auch bei Epidemien nur einen relativ kleinen Teil der Bevölkerung erfassen, im Gegensatz zu anderen Krankheiten, die bei vorhandener Exposition nur recht selten von keiner manifesten Erkrankung gefolgt sind (Masern). Diese Verschiedenheit der Infektiosität akuter Infektionskrankheiten hat GOTTSSTEIN in seinem „Kontagionsindex“ zu erfassen gesucht. Er wird z. B. bei Masern mit 95, bei Diphtherie mit 10 angegeben, was bedeutet, daß von 100 Personen nur 95 bzw. 10 empfänglich sind. Auf anderem Wege, nämlich durch die Ermittlung des Verhältnisses von Erkrankten zu Bacillenträgern hat KISSKALT die Infektionsdisposition im Verlauf bestimmter Epidemien zu erfassen versucht (1914).

Es liegen nun schon genügende Anhaltspunkte dafür vor, daß nicht nur die exogenen Immunisierungsverhältnisse, vor allem in Form der „stillen Feiung“ v. PFAUNDLERS, für die Variabilität der Infizierbarkeit verantwortlich zu machen sind, sondern erbliche Besonderheiten der Fähigkeit zur Immunkörperbildung. Dies zeigen z. B. die älteren, aber sorgfältigen Untersuchungen über Diphtherie von SPIRIG sowie von EIGENBRODT (Familienepidemie im Darmstädter Schloß bei völligem oder fast völligem — 2 Abortivfälle? — Verschontbleiben einer großen Zahl sonstiger Exponierter). In dieser wie in der SPIRIGSchen Arbeit (Familienuntersuchungen über erbliche Diphtherie-Disposition bzw. -Resistenz) ist die Gesamtepidemiologie der betreffenden Gegend in vorbildlicher Weise berücksichtigt. In unbedingt notwendigen neueren Untersuchungen mußte besonders auf Auslesefreiheit der betreffenden Familien, sowie auf lückenlose bakteriologische (Rachenabstriche) und serologische Befunde (SCHICK-Test, Antitoxingehalt des Serums usw.) geachtet werden.

Es wurden nun, wie gesagt, auch serologische Hinweise für die Bedeutung konstitutioneller Momente beim Zustandekommen von Infektionskrankheiten gewonnen. Hier ist zunächst die sog. „natürliche Immunität“ oder Resistenz (H. BUCHNER) zu erwähnen (vgl. hierzu die eingehende Darstellung M. HAHNS). Sie wird zur Erklärung der Tatsache herangezogen, daß bei der Ubiquität der Mikroorganismen, namentlich auch mancher pathogenen, der menschliche bzw. tierische Organismus schon sehr bald den andringenden Feinden erliegen müßte, wenn er nicht über besondere Schutzkräfte verfügen würde. Sie bedingen die Wirkungslosigkeit von Fäulnisregnern gegenüber dem lebenden Organismus und sind weiterhin dafür verantwortlich zu machen, daß der nachgewiesenen Infektionsmöglichkeit, z. B. bei der Fleischvergiftung, nicht immer eine Infektion folgt. Es steht nun fest, daß die natürliche Resistenz nach Species, Rassen

und Individuen stark variiert. Bezüglich der Species- und Rassendisposition sei auf die ausführliche Darstellung SCHIFFS verwiesen (1926).

Sehr zweckmäßig scheint mir der, allerdings noch hypothetische Vorschlag L. HIRSSFELDS, zwischen einer areaktiven Immunität der Art und einer hyperaktiven Immunität des Individuums zu unterscheiden. Bei jener führt der Kontakt mit dem betreffenden Erreger deshalb zu keiner Erkrankung, weil das Toxin mit den Körperzellen in keine Reaktion tritt und unter Umständen bei derartig artresistenten Tieren frei in der Blutbahn kreisend nachgewiesen werden kann. Die hyperaktive Immunität des Individuums beruht dagegen darauf, daß die bakteriellen Toxine durch Immunstoffe neutralisiert werden.

An der Tatsache individueller Verschiedenheiten der Abwehrkräfte kann nicht gezweifelt werden.

„Wer an Tieren Immunisierungsversuche ausführt, dem prägt sich nach einiger Erfahrung ohne weiteres der individuelle Charakter, der sich in der Antikörperbildung quantitativ und qualitativ dokumentiert, mit aller Schärfe ein“ (H. SACHS 1928).

Bei der Impfung verschiedener Kaninchen mit der gleichen, durch einmaligen Versuch als tödlich erprobten Dosis einer nicht sehr virulenten Milzbrandkultur verzögert sich der Tod bei einzelnen Tieren um mehrere Tage und kann unter Umständen sogar unterbleiben (HAHN). In exakten Untersuchungen mit einem großen Tiermaterial und genau dosierter niedriger Keimzahl konnten WAMOSCHER, MARTOS sowie MARX zeigen, daß auch Mäuse eine verschiedene individuelle Resistenz gegenüber der gleichen Zahl von Milzbrandbacillen, Pneumono- und Streptokokken aufweisen. Aus diesen Gründen wurde neuerdings von DENZER gefordert, daß zu experimentellen Zwecken nur homozygotes, ingezüchtetes Tiermaterial Verwendung finden dürfe. Sicherlich erklären sich durch die Vernachlässigung dieses Gesichtspunktes zahlreiche Kontroversen früherer Untersucher. Noch ausgesprochener sind die individuellen Differenzen der natürlichen Resistenz beim Menschen. „Der schwere oder leichte Verlauf einer Infektion ist sicherlich nicht nur durch die Virulenz des Erregers bedingt, sondern auch durch die individuelle Resistenz des Infizierten, die freilich auch mitunter einem Reste erworbener Immunität ihren Ursprung verdanken kann“ (HAHN). Dies kommt z. B. in Verschiedenheiten bei Hausinfektionen von Pflegepersonal, bei septischen Infektionen des Personals pathologischer Institute, vor allem aber bei Masseninfektionen nach Fleischgenuß zum Ausdruck, die nach HAHN fast einem „Fütterungsexperiment am Menschen“ gleichzustellen sind. Über verschiedene einschlägige Experimentaluntersuchungen an Menschen berichtet SCHIFF (1926, S. 597).

Die natürliche Resistenz stellt einen in vielen Richtungen noch dunklen und zweifellos komplexen Vorgang dar. Man unterscheidet bekanntlich celluläre (Phagocytose) und humorale Abwehrvorrichtungen (Alexine, Komplemente, Leukine, Oponine, Agglutinine, Hämolsine).

Die verschiedensten Autoren sind sich jedoch darin einig, daß celluläre und humorale Vorgänge aufs engste aneinander geknüpft sind, was gerade auch durch erbbiologische Gedankengänge nahegelegt wird: „Wenn sich... Nachkommen oder Verwandte nicht nur in der Abwehr von Infektionen, sondern auch in ihrem Antikörperbestande (den Vorfahren) ähnlich verhalten, dann ist in erster Linie daran zu denken, daß es sich um erbliche Übertragung von Leistungseigenschaften des mesenchymalen Retikuloendothelapparates handelt, nämlich etwa der Eigenschaft Antikörper schon auf geringe, eventuell nicht streng spezifische, kurzdauernde Reize in großer Menge, durch lange Zeit zu bilden und zu bewahren. Mit anderen Worten: Serumstrukturen als solche können zwar niemals selbständig vererbbar sein, wohl aber Zelleigenschaften, die auf die Serumstruktur Einfluß

nehmen“ (M. v. PFAUNDLER 1931). Konkrete Tatsachen über die Vererbung von Elementen der natürlichen Immunität sind noch kaum bekannt.

Hier wäre nur die Angabe M. HAHNS zu erwähnen, daß der Verlust an hämolytischer Wirkung von Kaninchenserum gegenüber Meerschweinchenerythrocyten starke individuelle Schwankungen zeigt, in manchen Fällen trotz gleicher Behandlung sogar ganz fehlen kann. Des weiteren erwähnt HAHN die individuellen Unterschiede in experimenteller Herabminderung der Resistenz gegenüber Infektionen durch Kältereize, die auch bei gleichschweren Tieren gleicher Spezies und Rasse beobachtet werden. Nach HAHN können kaum Unterschiede des Stoffwechsels und der chemischen Blutzusammensetzung zur Erklärung der individuellen Verschiedenheiten der natürlichen Resistenz angenommen werden, es handelt sich vielmehr wahrscheinlich um biologische Differenzen anderer Art, deren Natur aber noch völlig unbekannt ist.

Nahe, wenn auch noch keineswegs geklärte Beziehungen zur natürlichen Resistenz dürften die sog. „normalen“ Antikörper des Blutes haben, d. h. Stoffe, die gegen Antigene gerichtet sind, mit denen der betreffende Organismus bisher nicht, oder nicht nachweisbar in Berührung gekommen ist. Die Tatsache, daß diese Normalantikörper nicht bei allen Individuen einer Art bzw. Rasse nachweisbar sind — WASSERMANN fand z. B. bei 85% normaler Erwachsener im Serum Diphtherieantitoxin — stempelt sie zu einer wichtigen Eigenschaft der persönlichen Konstitution, womit naturgemäß über ihre Entstehung nichts ausgesagt ist. BRAUN-HOFMEIER kommen nach Besprechung des vorliegenden Beobachtungsmaterials zum Ergebnis, daß die Entstehung der Normalantikörper beim Neugeborenen von den unmittelbaren Beziehungen zwischen Mutter und Kind unabhängig ist. Die Fähigkeit zur Bildung dieser Stoffe sei ererbt. Beweiskräftige Belege für diese Anschauung sind allerdings noch spärlich. Zu nennen sind hier die Befunde von RICH und DOWNING bzw. HYDE, die fanden, daß die Vererbung des Vorhandenseins oder Fehlens von Komplement bei Meerschweinchen nach dem einfachen Mendelschema erfolgt (zit. nach BRAUN und Mitarbeitern). Hierher gehören ferner Kaninchenbefunde JUREWITSCHS; die Kinder von Tieren mit Normalagglutinin zeigten einige Zeit nach der Geburt den gleichen Serumstoff, während er bei den Kindern von Tieren ohne Normalagglutinin dauernd vermißt wurde. Es steht fest, daß manche Agglutinine schon im Serum des normalen, bakterienfreien Neugeborenen nachweisbar sind, was gegen die Annahme spricht, daß sie als Produkte einer spezifischen Immunisierung durch die fortschreitende Aufnahme von verschiedenen, namentlich Darmbakterien in den Organismus entstehen (HALBAN, zit. nach HAHN). Man wird mit HAHN annehmen dürfen, daß gerade die Normalagglutinine eine wohl unspezifische Rolle beim Zustandekommen der natürlichen Immunität spielen.

Die Normalantikörper wie auch andere Teilstrukturen der natürlichen Immunität zeigen, daß zwischen dieser und der *erworbenen Immunität* fließende Übergänge bestehen (HAHN). Im Einzelfall wird es sich deshalb häufig nicht entscheiden lassen, wieviel auf Kosten der einen oder anderen Form persönlicher Abwehrfähigkeit zu setzen ist. Daß die erworbene Immunität in dispositioneller Hinsicht einen integrierenden, für Leben und Tod oft ausschlaggebenden Bestandteil der individuellen Konstitution ausmacht, bedarf keiner näheren Begründung. Mit einigen Worten soll jedoch noch die Frage erörtert werden, in welcher Weise die Erblichkeit an dem Zustandekommen erworbener Immunitätserscheinungen beteiligt ist. Daß dies grundsätzlich der Fall ist, wird heute von allen maßgebenden Autoren anerkannt (HAHN, BRAUN, HIRSSFELD, KOLLER, GINS, WEBSTER, v. PFAUNDLER, SCHIFF u. v. a.).

TROMMSDORFF hat besonders betont, daß für die Resistenz eines infizierten Organismus, und damit für den Infektionsverlauf, die Promptheit, mit der die

spezifischen Antikörper gebildet werden, von größter Bedeutung ist. „Ist auch der Anstoß dazu schon eine Erscheinung, die wir als zur erworbenen Immunität gehörig betrachten müssen, so ist doch die Fähigkeit zur Antikörperbildung... eine Teilerscheinung der natürlichen Immunität“ (HAHN). Besonders die Erfahrungen über spontane und experimentelle Bildung von Diphtherieantitoxin haben gezeigt, daß es gute und schlechte Antikörperbildner gibt (nach BRAUN und Mitarbeitern). „Man spricht von einer habituellen oder konstitutionellen (mitunter familiären!) Feiunfähigkeit gegen Diphtherie“ (v. PFAUNDLER und ZOELCH). In den von diesen Autoren bearbeiteten Familien handelte es sich wohl weniger um die Unfähigkeit zur aktiven Immunisierung, als um eine Unfähigkeit, den Schutzzustand durch längere Zeit zu erhalten (erbliche Kurzfeigung, v. PFAUNDLER 1931). Über die Zusammenhänge zwischen der prämorbidem serologischen Konstitution eines Lebewesens und der reaktiven Antikörperbildung hat L. HIRSSFELD viel beachtete, wenn auch noch nicht sicher erwiesene Vorstellungen geäußert. Er meint, daß die oben erwähnten Normalantitoxine, die den negativen Ausfall der SCHICK-Reaktion auch bei niemals diphtheriekrank gewesenen Menschen bewirken, „der Ausdruck einer besonders leichten, spezifisch eingestellten Ansprechbarkeit des Organismus sind“. So liefern z. B. Pferde mit hohem natürlichem Diphtherieantitoxingehalt nach künstlicher Immunisierung besonders hochwertige entsprechende Immunsere (SORDELLI und GLENNY, BÄCHER). „DÖLTER beobachtete, daß Tiere mit normalen, gegen Menschen-A gerichteten Agglutininen besonders leicht Immun-Anti-A produzieren“ (L. HIRSSFELD); Kinder SCHICK-positiver Eltern lassen sich besonders schwer immunisieren und bleiben selbst nach durchgemachter Infektion SCHICK-positiv bzw. sie erkranken wiederholt an Diphtherie (nach HIRSSFELD). „Für die Herstellung von hämolytischen Amboceptoren mit hohem Titer eignen sich nach PONTANO besonders Tiere, deren Serum bereits normalerweise einen möglichst hohen Gehalt an ‚natürlichen‘ Hämolysinen für die betreffenden Blutkörperchen besitzt“ (BRAUN-HOFMEIER).

HIRSSFELD faßt seine Anschauungen folgendermaßen zusammen:

„Die normalen Antikörper stellen demnach die ‚spontan‘ ausgereiften Zell- bzw. Serumfunktionen dar, die Immunkörperbildung ist eine Entfaltung und Verstärkung der genotypisch bedingten Zellfähigkeiten. Die Responsivität des Organismus bewegt sich in vorbildeten Bahnen.“

H. SACHS hat sich bei aller Anerkennung ihrer Fruchtbarkeit, mit diesen Gedankengängen vom serologischen Standpunkt aus kritisch auseinandergesetzt.

Eine echte Vererbung fertiger Immunkörper, die von älteren Autoren angenommen wurde, gibt es nicht, wie wohl EHRLICH zum ersten Male klar gezeigt hat (vgl. hierzu auch die oben erwähnte Bemerkung v. PFAUNDLERS S. 258). Die von ihm gefundene Immunität von Jungtieren, die von immunen Müttern stammen, ließ durch die Kürze ihres Bestehens auf passive Übertragung der Antikörper auf diaplacentarem Wege bzw. durch Säugung schließen. Bei der dritten Generation konnte niemals Immunität gefunden werden. Diese Ergebnisse wurden später durch LUSTIG bestätigt (nach BRAUN-HOFMEIER). Trotz der Ablehnung durch MÉTALNIKOV und trotz der Behauptung dieses und einer Reihe anderer Autoren (zum Schrifttum vgl. BRAUN-HOFMEIER S. 1111), die angeben, eine Vererbung erworbener Immunität experimentell nachgewiesen zu haben, ist der EHRLICHsche Standpunkt allein haltbar. Nicht nur wegen der methodisch einwandfreien Anordnung der EHRLICHschen Experimente — hauptsächlich seiner bekannten „Ammenversuche“ —, sondern auch deshalb, weil die experimentelle Biologie heute endgültig den einwandfreien Beweis erbracht hat, daß es eine Vererbung erworbener Eigenschaften nicht gibt (vgl. hierzu die verdienstvolle Monographie W. ZIMMERMANNs). Dementsprechend

lehnen auch BRAUN und Mitarbeiter die Vererbung erworbener Immunität als unbewiesen ab.

Das bedeutet selbstverständlich keineswegs, daß die Erbkonstitution am Zustandekommen von Immunitätsreaktionen unbeteiligt sei. Außer den schon früher genannten einschlägigen Hinweisen bestehen noch die folgenden wichtigen Beobachtungen. Nachdem schon frühere Autoren über die häufige familiäre Übereinstimmung im Ausfall der SCHICK- und DICK-Reaktion berichtet hatten¹, hat HIRSSFELD diese Untersuchungen planmäßig aufgegriffen. Die SCHICK-Reaktion beruht darauf, daß diphtherieempfindliche Menschen auf intracutane Einverleibung einer kleinen Menge Diphtherie-Antitoxin mit lokaler Entzündung antworten, die bei Diphtherieimmunen ausbleibt. Die Ergebnisse der Familienuntersuchungen über die SCHICK-Reaktion sind folgende:

Tabelle 40. Familienuntersuchungen über den Ausfall der SCHICK-Reaktion. (Nach HIRSSFELD.)

Ergebnisse der SCHICK-Reaktion	Beide Eltern +		Ein Elter + ein Elter —		Beide Eltern —		Zusammen
	absolut	%	absolut	%	absolut	%	
Zahl der Familien	8	—	26	—	82	—	116
Kinder +	14	93	36	56	67	29	117
Kinder —	1	7	28	44	161	71	190
Kinder zusammen	15	—	64	—	228	—	307

Es zeigte sich somit folgendes: falls beide Eltern SCHICK-positiv sind, so sind fast alle Kinder SCHICK-positiv; falls beide Eltern negativ sind, ist ungefähr $\frac{1}{3}$ der Kinder positiv, falls ein Elter positiv, das andere negativ ist, so ist rund die Hälfte der Kinder positiv. Ähnliche Ergebnisse wurden von HIRSSFELD bei der DICK-Reaktion (Scharlachimmunität) erzielt. Wenn auch sicher ein Teil dieser Befunde auf Gemeinsamkeiten der Exposition zurückzuführen ist, so muß man doch HIRSSFELD darin Recht geben, daß äußere Faktoren zur Erklärung allein nicht ausreichen.

Den oben erwähnten Befunden über familiäres Vorkommen erhöhter bzw. erniedrigter Infektionsresistenz beim Menschen sowie den Ergebnissen der HIRSSFELDSchen Untersuchungen über die Familienbefunde bei der SCHICK- und DICK-Reaktion entsprechen nun auch verschiedene tierexperimentelle Untersuchungen. PRITCHETT fand bei fünf verschiedenen ingezüchteten „Mäuserassen“ im Anschluß an Fütterung mit konstanter Mäusetypuskultur teils höhere, teils niedrigere Resistenz als erbliches Merkmal. Analoge Ergebnisse wurden mit Tuberkelbacillen bei Meerschweinchen (WRIGHT und LEWIS) und bei Rindern erzielt (GUÉRIN). Bei BRAUN-HOFMEIER finden sich noch weitere einschlägige Versuche, von denen noch besonders diejenigen WEBSTERS genannt seien, die durch Kreuzung spontan besonders resistenter Mäuse bzw. Meerschweinchen eine erhebliche Senkung der Mortalität an Seuchen (Mäusetypus bzw. Bac. leipsepticus) erzielen konnten. Nach HAAGEDORN-LA BRAND soll sich bei Mäusen die Resistenz gegen Staphylokokkeninfektionen nach dem einfachen Mendelschema vererben. Aus all diesen Beobachtungen ziehen BRAUN-HOFMEIER wohl mit Recht den Schluß, „daß eine Vererbung der Immunität gegen die Infektionserreger durch Selektion nachweisbar ist“.

Irgendwelche Vorstellungen über das serologische Substrat der erblichen Bereitschaft zur Immunkörperbildung sind noch nicht möglich. Oben war von den hypothetischen Anschauungen HIRSSFELDS über den Zusammenhang

¹ Schrifttum bei BRAUN-HOFMEIER, S. 1135.

präformierter Serumstrukturen und erworbener Immunität die Rede. Der gleiche Autor hat, im Bestreben dem Wesen der erblichen Immunkörperbildung auf die Spur zu kommen, die familiären Beziehungen zwischen SCHICK- und DICK-Reaktion und Blutgruppen verfolgt.

Dabei ergab sich, „daß innerhalb aller Gruppen sowohl positive wie negative Individuen auftreten, daß somit die *Eigenschaften A und B an sich weder Empfänglichkeit noch Immunität bedingen*¹. Falls aber ein Elter A- oder B-positiv ist, der andere 0-negativ, so sieht man, daß bei den Kindern eine bestimmte Reaktionsfähigkeit *meistens* der Gruppe folgt. Mit anderen Worten, wir sehen, daß bei der Vererbung die Positivität bzw. Negativität an die Gruppe bis zu einem gewissen Grade gebunden ist, trotzdem an sich diese Eigenschaften die Blutgruppen nicht charakterisieren“ (HIRSSFELD).

HIRSSFELD schließt aus den gefundenen Beziehungen zwischen Blutgruppe und Diphtheriedisposition auf Koppelung der beiden Anlagen.

Diese Annahme ist nach O. THOMSENS Ausführungen (1940) schon auf Grund allgemeiner Überlegungen recht unwahrscheinlich und tatsächlich liegen auch keine bestätigenden Nachuntersuchungen vor. Dementsprechend haben sich auch maßgebende Autoren wie THOMSEN, BRAUN, sowie KOLLE-PRIGGE gegenüber der HIRSSFELDSchen Hypothese ablehnend oder sehr zurückhaltend geäußert. Auch LENZ lehnt vom erbbiologischen Standpunkt aus die Koppelungshypothese ab (1927). Nach v. PFAUNDLER (1931), der sich ebenfalls ablehnend verhält, hat SNYDER die HIRSSFELDSche Lehre „widerlegt“.

Das meiste ist, worauf besonders SCHIFF mit Recht hingewiesen hat, bei der Vererbung von Infektionsdispositionen noch unklar. Es wird eine wichtige Aufgabe sein, durch gründliche Untersuchungen hier Wandel zu schaffen, was neuerdings auch GINS, besonders bezüglich der Viruskrankheiten betont hat. Er erwartet, daß sich hierbei auch wichtige Erkenntnisse epidemiologischer Art ergeben werden (vgl. hierzu die obigen Bemerkungen über Poliomyelitis und Encephalitis S. 257).

Außer den immunbiologischen Verhältnissen spielen noch *weitere endogene und exogene Konstitutionseigenschaften* eine wichtige Rolle bei der *Infektionsdisposition*. Von den ersteren sind besonders folgende am wichtigsten: Geschlecht, Alter (vgl. SCHIFF, HANHART 1939); die Blutdrüsenbeschaffenheit: Pubertät, Menstruation, Gravidität, Involution sind hier zu nennen (vgl. SCHIFF), des weiteren aber auch Endokrinopathien, die recht häufig mit einer Herabminderung der Infektionsresistenz einhergehen². Ferner ist bedeutungsvoll die Stoffwechsellage (vgl. SCHIFF). Die eindrucksvollen Beziehungen zwischen Diabetes und Infektionskrankheiten haben durch H. HORSTER eine gründliche klinische, serologische und experimentelle Bearbeitung gefunden. Es ergab sich dabei, daß sich der Immunkörpergehalt des Diabetikerblutes von demjenigen Normaler nicht nachweisbar unterscheidet, daß dagegen die Leukocyten der Diabetiker deutlich schlechter phagozytieren als der Norm entspricht. Eine mangelhafte Infektionsresistenz ist nicht selten auch mit anderen zehrenden, zu einem fortschreitenden Prozeß führenden Erbkrankheiten verbunden. Dies ist z. B. sehr deutlich bei der infantilen progressiven Muskeldystrophie, deren Träger in weit überdurchschnittlicher Häufigkeit akuten Infekten, besonders Pneumonien zu erliegen pflegen (BING, SJÖVALL, eigene Beobachtungen). Wohl mehr in das Gebiet der eben erwähnten endokrinologischen Infektionsdispositionen gehört „die große Anfälligkeit der Schleimhäute und die herabgesetzte Resistenz des Integuments beim Mongolismus“, die R. H. v. MURALT erwähnt und mit der auffallenden Häufigkeit von Blepharitis squamosa oder seborrhoica bei seinen Kranken belegt (44% von 47 Mongoloiden).

¹ Vom Verfasser gesperrt.

² Vgl. MARX in diesem Handbuch, Bd. VI/1, u. a. S. 244, 265, 281, 374, 386. Vgl. ferner die früheren Angaben über Infektionsresistenz und Frühgeburt, Ernährung, Klima usw. (S. 36) sowie S. 93.

Gesetzmäßige Beziehungen zwischen Habitus und Infektionsresistenz sind fraglich. Nach BARATH sollen Astheniker eine ungenügende Typhusagglutininbildung, nach A. MAYER eine mangelhafte Fettantikörperbildung zeigen (beide Angaben nach BORCHARDT). Beweisende Untersuchungen liegen jedoch noch nicht vor.

Man gewinnt allerdings in der Praxis immer wieder den Eindruck einer mangelhaften Infektionsresistenz von Asthenikern. Als Beispiel diene folgende Beobachtung¹:

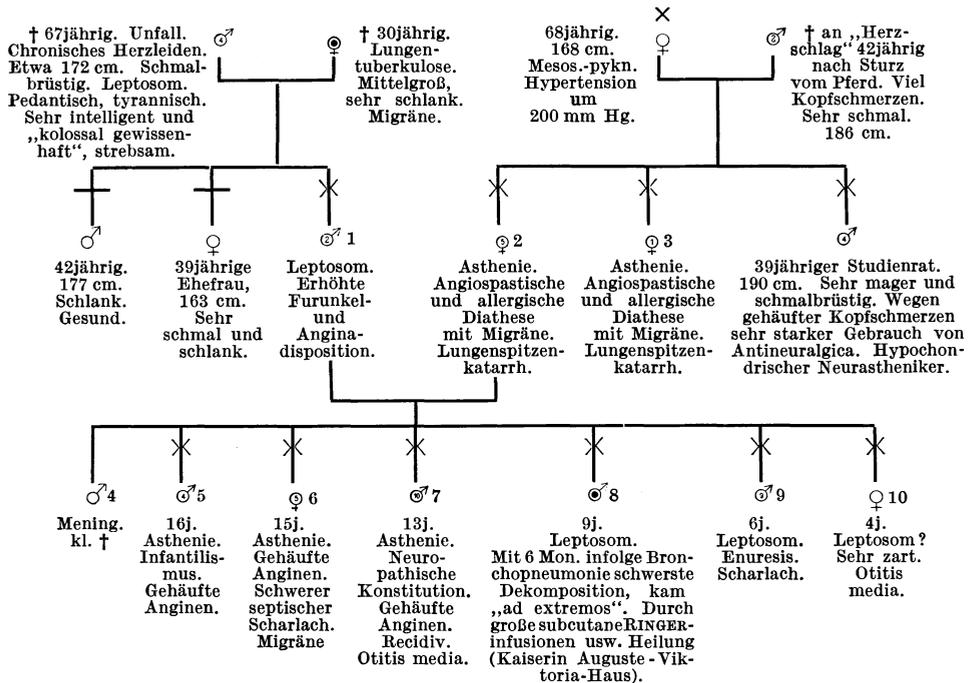


Abb. 192. Stammtafel 26. Familiäre Asthenie mit mangelhafter Infektionsresistenz.

1. 43jähriger Dipl.-Ing. Als Kind sehr zart, schwächlich. Schlechter Turner. Mit eiserner Energie durch Sport und Turnen gekräftigt. Vom 12.—15. Lebensjahr Furunkulose; wieder stark aufgetreten im 1. und 2. Weltkriege. Häufig Anginen. 3mal Mandelabszesse. Seit der Kindheit periodische Ermüdungs- und Schlappheitszustände. Dabei meist etwas depressiv. Muß dann öfters schon um 20 Uhr zu Bett gehen. Neigung zu Tachykardie. Ungewöhnlich pflicht- und verantwortungsbewußt. Peinlich genau. 177,8 cm, 73,7 kg. Thorax 94. Prop. Brustumfang: 52,9 (normalbrüstig). Leptosom. Akrocyanose. Hände kühl. PSR ++. Sonst intern und neurologisch vollständig o. B. (eingehende Untersuchung).

Beurteilung: *Leptosomer mit „asthenischen Anfällen“, erhöhter Furunkulose- und Anginen-disposition.*

2. 40jährige Ehefrau. Stets sehr schlank. 21jährig Lungenspitzenkatarrh. Seit Jahren häufig starke Migräneanfälle, besonders vor Menses. Gebraucht sehr viel Antineuralgica. Öfters starke Urticaria, besonders nach Entbindungen. Asthenika. 174,6 cm, 60,6 kg. Thoraxumfang 80. Prop. Brustumfang 45,9 (engbrüstig), auch nach allen übrigen Maßen und Indices asthenisch. Leichte Rinnenbrust, Dermographie. Hände kühl. Capillarmikroskopisch ziemlich spastisches Bild, oft „Totenfinger“. Jeden Winter Frost in den Händen. 4% Eosinophile. Sonst o. B. Senkung 2/5 mm.

Beurteilung: *Asthenika. Früher Lungenspitzenkatarrh. Angiospastische und allergische Diathese mit Migräne.*

3. 41jährige Ehefrau. Seit Menarche (14jährig) schwere Migräneanfälle mit Erbrechen. 4 Aborte: Retroflexio Uteri. Ovarialcysten (Operationsbericht). Wa.R. negativ. Urticaria

¹ Vgl. auch die gleichsinnige Beobachtung S. 73 sowie S. 94.

nach Erdbeeren. Chronische Neurodermitis zwischen Fingern und an Ellenbogen seit 13. Lebensjahr, verstärkt nach Berührung von Apfelsinen. 14- und 17jährig Lungenspitzenkatarrh. Schwacher Magen. Dauernd kalte Hände und Füße. Letztere mehrfach erfroren. 172 cm, 61,8 kg. Thorax 83. Prop. Brustumfang: 48,2 (engbrüstig). Leptosom. 6% Eosinophile. Sonst intern (auch Thoraxröntgen, Senkung) und neurologisch o. B.

Beurteilung: Asthenika. Früher Lungenspitzenkatarrh. Angiospastische und allergische Diathese.

4. † 2jährig. Meningitis nach angeblich normaler Entwicklung.

5. 16 Jahre. Gehäufte Anginen — bis zu 8mal pro Jahr — bis zu Tonsillektomie mit 12 Jahren. 161,4 cm, 41,4 kg. Thoraxumfang 70. Prop. Brustumfang: 43,3 (engbrüstig). Magerer, unterentwickelter, blasser Astheniker. Fehlender Schenkelschluß. Sehr dürtige Muskulatur. Sternum leicht eingesunken, starker Zwiewuchs der Vorderarme. Genu varum links. Erste Spur von Pubes. Noch fehlende Achselhaare. Testikel haselnußgroß. Intern o. B.

Beurteilung: Asthenischer Infantilismus. Alte Rachitis. Gehäufte Anginen.

6. 15jährig. 5jährig schwerer septischer Scharlach mit Nierenbeteiligung. Mit 10, 11 und 12 Jahren Mandelabszesse (Incisionen). Auch sonst viel Anginen. Tonsillektomie. Als Kind Masern, Keuchhusten, Windpocken. 13jährig Menarche. Seitdem am 1. Menstruationstage leichte Migräne mit Erbrechen. Stets kalte Extremitätenenden. Sehr dürtige, ernst, verschlossen. Asthenika. 168,2 cm, 46 kg. Thorax 66,5. Prop. Brustumfang 39,6 (engbrüstig). Auch sonst nach allen Maßen asthenisch. Rippenwinkel 50°. Fehlender Schenkelschluß. Geringe Struma. Puls 60. Deutliche resp. Arythmie. Capillarmikroskopisch deutlich spastisches Bild.

Beurteilung: Asthenika. Schizothym. Häufige Anginen und Mandelabszesse. Angiospastische Diathese mit Migräne. Als Kleinkind schwerer septischer Scharlach.

7. 13jährig. 1-, 2- und 8jährig Otitis media. 2mal operiert (Radikaloperation). 4jährig Lungenentzündung. 10jährig Tonsillektomie wegen gehäufter Anginen, starke Blutung. Schlafwandeln. Schwere Träume. Aufschreien. Nervös. Öfters nach dem Essen kurz dauernde heftige Magenschmerzen. Leptosomasthenisch. 148 cm, 35 kg. Thorax 68. Prop. Brustumfang 45,6 (engbrüstig). Auch sonst nach allen Maßen und Indices asthenisch. Intern o. B.

Beurteilung: Astheniker. Neuropathische Konstitution. Rezidivierende Otitis media (Radikaloperation). Häufige Anginen.

8. 9 Jahre. Mit 7 Monaten im Anschluß an Darminfektion schwere Dystrophie mit Exsikkose. Größte Lebensgefahr. 2 Bluttransfusionen (Kaiserin Auguste Viktoria-Haus, Charlottenburg). 7jährig Scharlach. 128,7 cm, 24 kg. Thorax 59,5. Prop. Brustumfang: 46,3 (engbrüstig). Leptosom. Etwas Hutkrepenthorax und Rosenkranz. Große zerklüftete Tonsillen (angeblich keine Anginen). Sonst o. B.

Beurteilung: Leptosom. Alte Rachitis. Als Kleinkind schwerste Dystrophie mit Exsikkose (trotz günstiger Aufzuchtbedingungen).

9. 6 Jahre. 4jährig Lungenentzündung nach Masern. 5jährig Scharlach. Enuresis bis 4 Jahre. 114,2 cm, 19 kg. Thorax 56. Prop. Brustumfang: 49,0 (engbrüstig). Leptosom. Etwas Hutkrepenthorax und Rosenkranz. Leichter Zwiewuchs. Leichte X-Beine. Leichte S-Totalskoliose. Tonsillen sehr groß und zerklüftet (angeblich keine Anginen). Sonst o. B.

Beurteilung: Leptosom. Alte Rachitis. Enuresis. Scharlach.

10. $3\frac{2}{12}$ Jahre. Zart. Otitis media. 97,5 cm (Sollgröße 99), 14 kg (Sollgewicht 15,4). Leptosom? Leichte X-Beine. Prop. Brustumfang: 51,1 (normalbrüstig).

Beurteilung: Leptosom? Otitis media. Sehr zart.

Auch die Angabe, daß es bei Vasolabilen besonders leicht zur Agglutininbildung kommen soll (STUBER zit. nach BORCHARDT), steht noch vereinzelt da. Von verschiedenen Seiten wird auf die Anfälligkeit exsudativer bzw. lymphatischer Kinder und Erwachsener gegenüber akuten Infektionskrankheiten wie Diphtherie (KLARE-BÖHNING) und Scharlach (ROMINGER) hingewiesen. Die allgemeine geringe Infektionsresistenz lymphatischer und rachitischer Kinder betont BESSAU, was auch durch die vorstehend mitgeteilte Familie illustriert wird. STICKLER hat unter v. PFAUNDLERS Leitung den erheblich verschlechternden Einfluß überdurchschnittlicher Körperfülle und damit besonders auch der pastös-lymphatischen Konstitution auf die Sterblichkeit an Scharlach und Diphtherie nachgewiesen (Zahlen bei v. PFAUNDLER 1940, S. 681). Der Zusammenhang

zwischen dem problematischen „Status thymicolymphaticus“ und Infektionskrankheiten wird von HART in seiner Monographie eingehend erörtert (1923). Sehr interessant, wenn auch noch lange nicht abgeschlossen, sind die Beobachtungen über Zusammenhänge zwischen Immunkörperbildung und zentralem bzw. vegetativem Nervensystem, über die GEORGI und FISCHER, sowie GORECZKY zusammenfassend berichtet haben. Diese wenigen Andeutungen sollen genügen.

Jedoch möge noch eine zwar fragliche, aber immerhin zu verfolgende Möglichkeit bei der konstitutionellen Beurteilung der Infektionsresistenz erwähnt werden. K. H. BAUER weist wiederholt auf die Bedeutung des Mesenchyms für die Infektionsresistenz hin und fordert zu entsprechenden Untersuchungen bei einer hierher gehörigen Systemkrankheit, der Fibrodysplasia elastica auf, deren Symptome in multipler Gelenkschlaffheit und Cutis laxa bestehen.

In ähnlicher Weise könnte vielleicht der folgende Fall zu deuten sein, bei dem zwar nur partielle Gelenkschlaffheit ohne Cutis laxa besteht, dafür aber ein doppelseitiger Ceratoconus. Bei diesem Leiden findet man eine exzessive Verdünnung der Cornea (FRANCESCHETTI, STOCK, P. A. JAENSCH u. a.) sowie eine Verminderung ihrer spezifischen Zugfestigkeit (FRANCESCHETTI), so daß eine „angeborene geringere Widerstandskraft“ der Hornhaut vermutet wird (STOCK). Es soll öfters eine Kombination mit anderen Zeichen angeborener Minderwertigkeit des Bindestützgewebes wie blauen Skleren und Knochenbrüchigkeit (vgl. S. 106) gefunden worden sein (FRANCESCHETTI). Dementsprechend wird ferner auf die häufig bestehende allgemeine Asthenie hingewiesen (Lit. bei P. A. JAENSCH). BEHR beschreibt die Kombination von Ceratoconus mit blauen Skleren, Knochenbrüchigkeit und habituellen Luxationen (zit. nach P. A. JAENSCH). Nach all diesen Angaben dürfte kein Zweifel darüber bestehen, daß der folgende Symptomenkomplex Ausdruck einer — wohl



Abb. 193. Fingerüberstreckbarkeit.

erblichen — Unterwertigkeit des Bindestützgewebssystems ist. Zur Erbllichkeit des Ceratoconus verweise ich auf die oben genannten Arbeiten, zu derjenigen der Gelenküberstreckbarkeit auf BAUER und BODE. Die Kranke zeigt auch beispielhaft die Bedeutung einer Analyse der Gesamtkonstitution bei degenerativen Augenkrankheiten.

26jährige Journalistengattin¹. 1/2jährig schwerer Keuchhusten. 4—10jährig Mittelohrentzündungen. Als Kleinkind gehäufte Anginen. 6jährig Mandelkappung. 14—17jährig öfters Temperaturen auf Grund einer Lungenerkrankung; Liegekuren. 20jährig nochmals leichter Lungenprozeß. 18jährig Appendektomie. Mußte danach wegen Schwäche 1/2 Jahr zu Hause bleiben. 23jährig schwere Stirn- und Kieferhöhlenentzündung; während 2 Monaten täglich punktiert, 24jährig Rezidiv. Wiederholt bei den Infektionen auffallend starke Gewichtsstürze.

Konstitutionelle Abwegigkeiten: Ceratoconus beiderseits. Weiße Haarsträhne. Auffallend frühzeitiges Ergrauen der Kopfhaare (auch bei der Mutter). Leichter Schnurrbart, ausgesprochen starke Fingerüberstreckbarkeit (Abb. 193). Starke angiospastische Diathese (Totenfinger, habituelle Kopfschmerzen, vasomotorische Ohnmachtsanfälle, mikroskopisch starke Capillarspasmen). Depressive Verstimmungen bis zu Suicidgedanken (auch bei der Mutter). Sonst bei eingehender Untersuchung o. B.

Mit einigen Worten sei noch die *Bedeutung exogener Konstitutionsbesonderheiten* für die Infektionsanfälligkeit erwähnt.

¹ Für die freundliche Überweisung der Kranken bin ich Herrn Prof. LÖHLEIN zu großem Dank verpflichtet.

Von einer genaueren Besprechung all dieser Faktoren wie des Ernährungszustandes¹, kosmischer und jahreszeitlicher Einflüsse, der Wohngegend und sonstiger Milieuverhältnisse, der sozialen Lage usw. soll hier abgesehen werden; ich verweise auf die eingehende Darstellung durch SCHIFF (1926).

Auch die Beziehungen zwischen Quantität und Qualität der pathogenen Erreger (Bakterienzahl, Virulenz) und Infektion gehören nicht mehr in den Rahmen unserer Darstellung. Um die exakte experimentelle Analyse dieser Fragen hat sich besonders K. KISSKALT erfolgreich bemüht (1914, 1927, 1929, 1930) und dabei auch gezeigt, daß es möglich ist, die Disposition zu künstlichen Infektionen von Versuchstieren zahlenmäßig zu bestimmen durch quantitativ abgestufte Vorbehandlung mit schädigenden Giften (Sublimat, Saponin u. a.).

Eine weitere, ins einzelne gehende Erörterung der zahlreichen Beobachtungen und Fragen aus dem Gebiet der konstitutionellen Disposition zu Infektionskrankheiten würde den Rahmen unserer Darstellung überschreiten. Ich verweise auf die gründliche zusammenfassende Bearbeitung des Gebietes durch DEGWITZ und KIRCHMAIR (1940). Die von diesen Autoren nicht behandelte konstitutionelle Disposition zur Tuberkulose ist besonders von DIEHL und v. VERSCHUER, KLARE, K. DIEHL, E. M. MÜLLER, O. GEISSLER, v. SZÖRENYI und LÜTHGERATH erb- besonders zwillingspathologisch, konstitutionspathologisch, klinisch und experimentell bearbeitet bzw. zusammenfassend geschildert worden.

Gründliche Referate über die Vererbung der Resistenz gegenüber Infektionskrankheiten stammen von BRADFORD HILL bzw. TURPIN.

f) Cerebrospinales Nervensystem und Psyche.

Das cerebrospinale Nervensystem als unentbehrlicher Regulator der Lebensvorgänge bei Menschen und höheren Tieren ist naturgemäß zur Charakterisierung personeller Besonderheiten besonders geeignet. Bewegungsart, Rhythmus, Haltung, Gang, Mimik und Gestik, sowie die mit diesen motorischen Einzelleistungen aufs engste verknüpften psychischen Qualitäten, die als „Temperament“, „Charakter“ und Intelligenz erfaßt werden, sind diejenigen Eigenschaften, an die wir bei der Kennzeichnung einer Persönlichkeit in erster Linie denken.

Innerhalb der **Motorik** sind nicht allein die mit Bewegungseffekten verbundenen Eigenheiten bedeutungsvoll. Der *Tonus* der quergestreiften Muskulatur zeigt bekanntlich — auch ganz abgesehen von seinen krankhaften Abweichungen — große individuelle Unterschiede und ist deshalb von TANDLER als Kriterium seiner Konstitutionspathologie gewählt worden, nachdem — laut BRUGSCH — schon die alten Kliniker von „atonischer und tonischer Konstitution“ gesprochen hatten. TANDLERs Unterscheidung der normotonischen, hypertotonischen und hypotonischen Menschen hat sich jedoch als praktisch unbrauchbar erwiesen. BURNS hat sich mit der Typologie des Tonus (und der Motorik) bei Kindern beschäftigt. J. BAUER vermutet enge Beziehungen zwischen habitueller Hypotonie und Asthenie, sowie Hypertonie und SIGAUDs type musculaire oder wie wir heute lieber sagen, dem Habitus athleticus. Auch BRUGSCH bemerkt, statistisch habe sich die „Tatsache“ ergeben, daß Hypotoniker vorzugsweise eng-, Hypertoniker vorzugsweise weitbrüstig seien; Zahlenangaben werden jedoch vermißt.

Auch nach KRETSCHMER und ENKE sollen regelmäßige Beziehungen zwischen Tonus und Körperbautypen bestehen (vgl. KRETSCHMER 1941).

¹ Bezüglich der Beziehungen zwischen Kohlehydratnahrung und Staphylomykosen sei auf H. HORSTER verwiesen (1933, S. 15f.).

Beim Pykniker finden sich überwiegend „weiche Tonusübergänge“: „in der Zweck- und Ausdruckmotorik, in der welligen Schriftwagenkurve, im Sympathicusversuch, ebenso wie in den alltäglichen Gemütsbewegungen. Oder wir beobachten die Leptosomen, wie sie uns immer wieder lang nachschleppende Reizkurven liefern, hier im psychogalvanischen Phänomen, dort im Sympathicusversuch oder als Dauergespanntheit in den flachen Schriftwagenkurven und endlich in dem persönlichkeitsbedingenden Grundverhalten, das wir als psychästhetische Proportion schon früher bezeichnet hatten. Oder wir sehen eine eigenartige Form von brüskem, massiven Reizabläufen bei den Athletikern in der handwerklichen Betätigung, in den zackigen und abrupten Schriftdruckkurven, in den Sympathicuskurven und in der klinischen Neigung zu explosiven Phänomenen wie Varianten um dasselbe Grundthema sich ständig wiederholen“ (KRETSCHMER 1941).

Wie man sieht, ist der Rahmen der von KRETSCHMER unter dem Begriff Tonus zusammengefaßten Erscheinungen sehr weit gespannt. Er subsummiert hier den „Tonus der Muskeln und Gewebe“, den „Innentonus, d. h. die Spannungsgrade und Spannungsabläufe im vegetativen System“ und schließlich den „psychischen Innentonus speziell der für die Persönlichkeit charakteristischen affektiven Spannungsgrade und ihre Ablaufskurven“. KRETSCHMER meint, daß man „bei tieferem Nachdenken“ zur Vermutung geführt werde, „daß diese 3 Seiten des konstitutionellen Tonusproblems miteinander in Zusammenhang stehen könnten“, um dann schließlich zur Formulierung eines „psychophysischen Gesetzes“ zu schreiten, das folgenden Inhalt hat: „Die konstitutionstypischen Tonusregulierungen der willkürlichen Muskulatur, des vegetativen Systems und des psychischen Affektablaufes stehen mehrfach in korrelativem Zusammenhang.“ So einleuchtend eine derartige Betrachtungsweise auf Grund mancher psychologischer und klinischer Beobachtungen auch sein mag, so problematisch ist der ganze Fragenkreis unter physiologischen Gesichtspunkten, denn „der Begriff des Tonus läßt leider an Präzision sehr zu wünschen übrig und verlangt dringend eine Revision der Nomenklatur“ (WINTERSTEIN). Nach dem gleichen Autor herrscht selbst „über den Begriff des Muskeltonus größte Verwirrung“. Auch WACHHOLDER spricht von der so dringend notwendigen Bereinigung und Klärung des Tonusbegriffs (vgl. ferner WACHHOLDER 1937, S. 2 und 8). Feststehend ist nur die Tatsache, daß Skelet- und Eingeweidemusculatur „sich normalerweise dauernd in einem gewissen Spannungszustand befinden, der sich in der Größe des Widerstandes gegen passive Dehnung äußert und der sowohl eine Verstärkung wie eine Herabsetzung gegenüber dem gewöhnlich vorhandenen Grade zeigen kann (Hyper- und Hypotonie)“ (WINTERSTEIN). Dieser zunächst allein exakt faßbare „Tonus“ ist auch das Phänomen, welches TANDLER bei seiner Konstitutionstypologie vorgeschwebt hat. Es wird eine wichtige Aufgabe der korrelationsbiologischen Konstitutionsforschung sein, Untersuchungen über die typologische Verwertbarkeit dieses Tonus im ursprünglichen Wortsinn anzustellen, wobei unter anderem auch die Frage nach seinen Häufigkeitsbeziehungen zu anderweitigen Konstitutionselementen, z. B. den Körperbautypen und den verschiedenen Formen cerebrospinaler und vegetativer Übererregbarkeit zu beantworten wäre. Zur Frage der Erbllichkeit des Tonus im Skelettmuskel und den vegetativ innervierten Pupillarmuskeln liegen Untersuchungen LÖWENSTEINS vor, mit dem Ergebnis, daß sich eineiige Zwillinge hinsichtlich der Verteilung der Tonusschwankungen der Skelettmuskulatur, sowie des Kontraktionstyps der Pupille und des Typus der Pupillenunruhe sehr viel mehr ähneln als andere Versuchspersonen.

Der Tonus ist von wesentlicher Bedeutung für die konstitutionstypologisch wichtige Art der *Körperhaltung*, die am genauesten von L. T. BROWN studiert wurde. Unter 700 nordamerikanischen Studenten konnte er folgende vier Haltungstypen unterscheiden:

Bei Typ A, dem besten Haltungstyp, liegen Kopf, Rumpf und Beinachse in einer Geraden. Der Brustkorb ist hochgezogen, gut gewölbt, der Bauch ein-

gezogen oder flach, die Rückenkurven sind mäßig ausgebildet. Bei Typus B sind die drei Achsen leicht abgknickt, die Rumpfachse nach hinten geneigt, die Brust ist weniger gewölbt, die Rückenkurve tritt stärker hervor. Typus C zeigt das gleiche Bild in noch stärkerer Ausprägung; die Brust ist flach, die Lendenlordose stark ausgesprochen. Am abwegigsten erscheinen schließlich bei Typus D die starke Brustkyphose und Lendenlordose, der vorstehende schlaaffe Bauch.

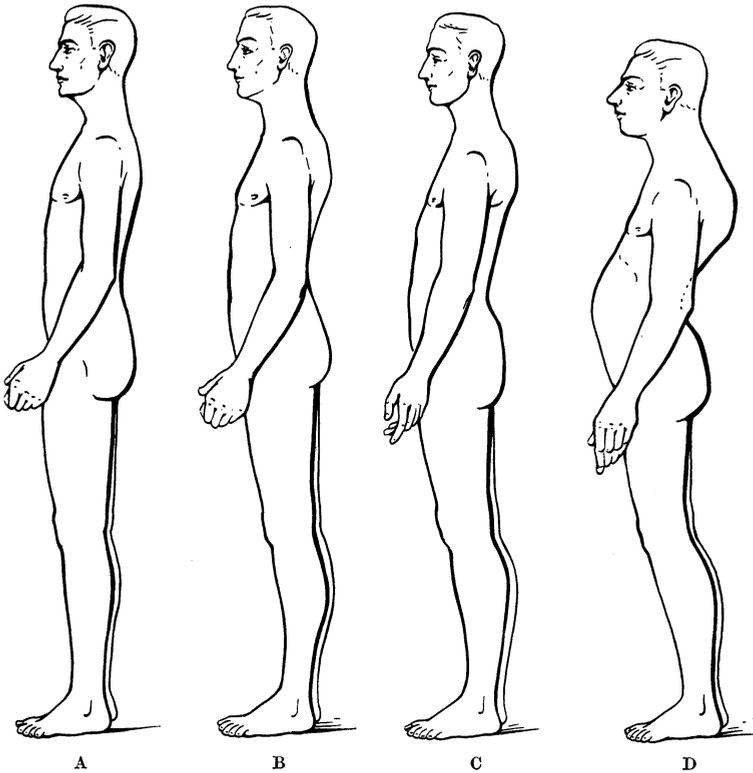


Abb. 194. Typen der Körperhaltung. (Nach L. T. BROWN.)

Was nun die eigentliche *Motorik* anbetrifft, so wurde schon oben auf ihren ausgesprochen individuellen Charakter hingewiesen, der nach F. H. LEWY schon beim Kaninchen nachweisbar sein soll und von ihm „auf das Vorwiegen der Vestibular- oder der Hals- oder Körperstellreflexe beim einzelnen Tier“ zurückgeführt wird. Über die „persönliche Bewegungsformel“ des Menschen haben die verschiedensten Autoren gehandelt (FÜRST — daselbst genaue Angaben über einschlägige Testmethoden —, BIRNBAUM, LÖWI, ENKE, OSERETZKY, LIEPMANN u. v. a.). Ansätze zu einer Beurteilung der Beziehungen von *Gang* und Charakter finden sich bei BOGEN und LIPMANN.

Am auffallendsten und exakt faßbarsten ist das sog. *persönliche Tempo*, d. h. der für die betreffende Person charakteristische Eigenrhythmus, der sich einmal in der ganzen Art der spontanen Motorik äußert, dann aber auch in bestimmten, der Versuchsperson aufgegebenen Tests (Klopfen usw.) und schließlich dadurch bestimmen läßt, daß „wir genau . . . wissen, ob wir die Geschwindigkeit eines von uns wahrgenommenen Vorganges, z. B. einer Rede (oder im Versuch eines Metronoms, Ref.), als uns adäquat, natürlich, sympathisch empfinden“ (J. FRISCHEISEN-KÖHLER).

„Auf den Unterschied der Schnellen und Langsamen hat man immer hingewiesen, auf einen Unterschied, der in bestimmten Grenzen von der jeweiligen Aufgabe vorgeschrieben wird, der aber doch in der Persönlichkeit selbst wurzelt, in ihrem eigenen Tempo“ (UTTZ).

Auch in sport-psychologischen Untersuchungen ist die Motorik der schnell und langsam Tätigen genauer analysiert worden (Näheres bei FÜRST 1940, S. 714). Wichtige Aufschlüsse über die Konstitutions- und erbbiologische Natur des persönlichen Tempos verdanken wir vor allem J. FRISCHEISEN-KÖHLER. Zunächst konnte sie die wesentliche Feststellung machen, daß das persönliche Tempo eine starke individuelle Konstanz zeigt, wie z. B. aus dem folgend wiedergegebenen Versuch an 15 Institutsversuchspersonen hervorgeht, die am 9. 7. 31 nachts zwischen 2 und 3 Uhr bei ausgelassenster Stimmung gelegentlich eines Sommerfestes und dann am 10. 7. 31 vormittags zwischen 11 und 1 Uhr während der Institutsarbeit geprüft wurden.

Tabelle 41. Klopfversuche zu verschiedenen Zeiten bei veränderter Situation. (Nacht FRISCHEISEN-KÖHLER.)

Inst.-Vp.	a) 9. 7. 1931, nachts zwischen 2 und 3 Uhr	b) 10. 7. 1931, vormittags zwischen 11 und 1 Uhr	M	e^1	v	M in Klopfver- suchen Juli bis Sep- tember 1930
1	13	13	13,0	0,0	0,00	13,50
2	12	13	12,5	0,5	4,00	13,44
5	26	26	26,0	0,0	0,00	26,00
6	19	20	19,5	0,5	2,56	27,12
15	9	10	9,5	0,5	5,26	—
16	44	45	44,5	0,5	1,12	—
17	22	23	22,5	0,5	2,22	—
18	58	41	49,5	8,5	17,17	—
19	46	49	47,5	1,5	3,16	—
20	47	52	49,5	2,5	5,05	—

Diese offenbar für die Individualkonstitution typische Konstanz des persönlichen Tempos war früher schon von F. BRAUN (zit. nach FRISCHEISEN-KÖHLER) und ist neuerdings auch von SCHROEDERSECKER festgestellt worden. Der starken individuellen Konstanz entspricht eine ebenso starke interindividuelle Verschiedenheit des persönlichen Tempos wie schon aus einer vergleichenden Betrachtung der Werte bei den verschiedenen Versuchspersonen der Tabelle 41 zu entnehmen ist. J. FRISCHEISEN-KÖHLER konnte nun auch zeigen, daß das persönliche Tempo weitgehend erbbedingt ist, wie aus Familien- und Zwillingsbefunden hervorgeht (vgl. Tabelle 42).

Tabelle 42. (Nach FRISCHEISEN-KÖHLER.)

Anzahl der Elterpaare	Anzahl der Kinder	Sind beide Eltern	Dann sind ... % der Kinder		
			schnell	mittelmäßig	langsam
8	25	Schnell	56,00	40,00	4,00
25	99	Mittelmäßig	17,17	65,66	17,17
8	28	Langsam	—	28,57	71,43

Die neuerliche Angabe v. LEDERER-KÖNIGS, daß „die Erblichkeit von Tempo, Rhythmus in exakter Weise bisher kaum erfaßt“ sei (1938), entspricht demnach nicht den Tatsachen.

Über Beziehungen des Körperbaus zum persönlichen Tempo bzw. der gesamten Motorik haben ENKE, OSERETZKY, GUREWITSCH, JAENSCH u. a. berichtet, wobei übereinstimmend die eckige, ungeschickte, steif-ungraziöse Bewegungsform vieler Leptosomer gegenüber der weichen, abgerundeten, gewandten, natürlichen Bewegungsform vieler Pykniker festgestellt wurde. Die Athletiker sollen demgegenüber durch eine eckige, schroffe mit übertriebenem Kraftaufwand verbundene Motorik gekennzeichnet sein. Nach SCHROEDERSECKER sollen Athletiker das langsamste, Leptosome das schnellste Eigentempo haben; in der Mitte ständen die Pykniker. Von anderen Autoren wurden allerdings regelmäßige Beziehungen vermißt (SCHRÖDER, SCHLESINGER-HOPMANN, vgl. v. LEDERER-KÖNIG 1940), was jedoch wahrscheinlich zu einem erheblichen Teil auf das betreffende Beobachtungsgut (Kinder) zurückzuführen

¹ e = mittlere prozentuale Abweichung; v = Variabilitätsindex.

sein dürfte. Die charakteristischen Haltungs- und Ausdrucksunterschiede eines Asthenikers und eines Pyknikers veranschaulichen Abb. 34 a u. b S. 64.

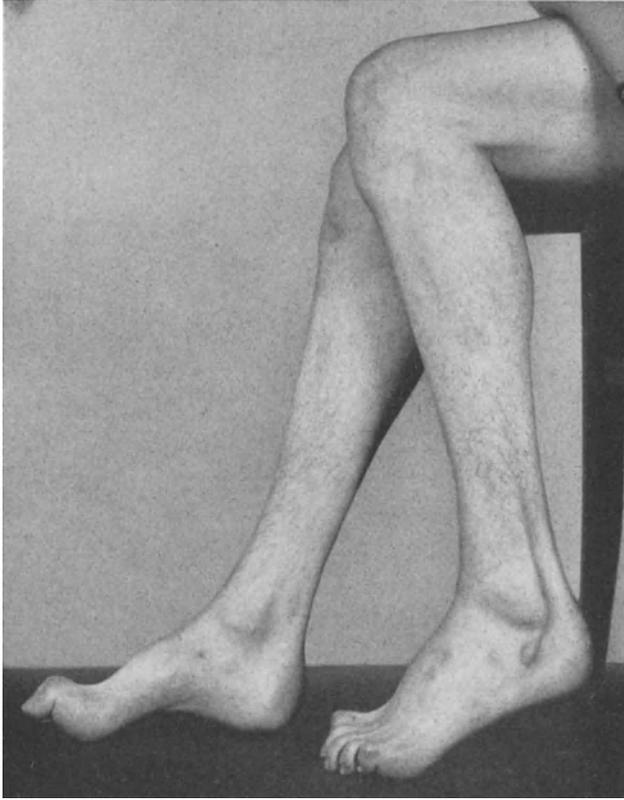
Bezüglich weiterer Einzelheiten der konstitutionstypologischen Analyse der Motorik sei besonders auf die neuere zusammenfassende Darstellung ENKES verwiesen (1940). Dasselbst finden auch Mimik (genauer bei LERSCH), Handschrift (vgl. die eingehenden Darstellungen von KLAGES sowie E. FLATOW) und weitere einschlägigen Einzelfragen ihre Besprechung, ferner die wichtigen Feststellungen über die besondere Motorik bei endogenen Psychotikern bzw. der nach der KRETSCHMERSCHEN Lehre ihnen entsprechenden Rudimentärformen im Bereich der Norm (Schizothyme, Schizoide einerseits, Cyklothyme, Cykloide andererseits, hierzu vgl. auch LIEPMANN). Über die oft recht charakteristischen Besonderheiten der Motorik Schwachsinniger ist auf DUBITSCHER (1937, S. 69) zu verweisen.

Angesichts der zahllosen neuropathologischen Beobachtungen über die Abhängigkeit abnormer Motorik vom Nervensystem, insbesondere seinen zentralen Anteilen, hat es naturgemäß nicht an Versuchen gefehlt, auch die Individualität der normalen Motorik nach entsprechenden Gesichtspunkten zu analysieren. Besonders russische Forscher wie OSERETZKY, GUREWITSCH, JISLIN u. a. vertreten derartige Bestrebungen. Ihre Angaben tragen jedoch durchaus hypothetischen Charakter und es erscheint fraglich, ob man dem komplexen Persönlichkeitsphänomen der Psychomotorik mit derartigen, an eine veraltete Zentrentheorie anklingenden Formulierungen gerecht werden kann. So wird z. B. behauptet, bei den Pyknikern sei der „Cortex centralis“ (Energie der Bewegungen) besser entwickelt als bei den Leptosomen, ebenso die subcorticalen Systeme (Regelmäßigkeit der Ablösung von Innervation und Deneration, Rhythmus, Eigenart der automatischen Bewegungen) sowie die Koordinationssysteme der Hirnrinde und des Kleinhirns (Fähigkeit die Bewegungsrichtung und das Gleichgewicht einzustellen und zu erhalten) (nach ENKE). Unmittelbar einleuchtend sind allerdings die Beziehungen von Gestik, Mimik, Mitbewegungen usw. zum extrapyramidalen System, und es ist durchaus wahrscheinlich, daß Besonderheiten in dieser Richtung, wie z. B. die bei etwa 10% aller Kinder (v. LEDERER-KÖNIG) gefundene choreiforme Zappeligkeit, mit einer besonderen morphologischen und physiologischen Beschaffenheit der Stammganglien in Zusammenhang stehen. In diesem Sinne sind Untersuchungen JAKOBS zu werten, der das Zusammenwirken von Hirnrinde und Extrapyramidium zum Aufbau der Psychomotorik hervorhebt.

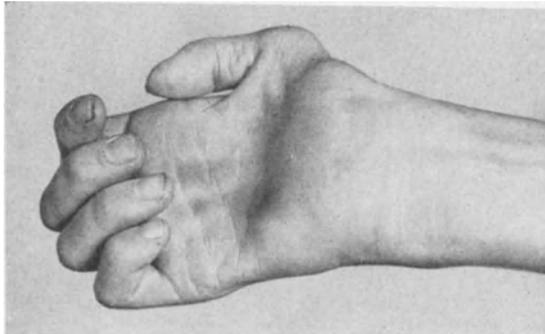
Daß die *Struktur des Zentralnervensystems* weitgehenden individuellen Schwankungen unterliegt, ist bei einem so hochkomplizierten und phylogenetisch großenteils jungen Gebilde naheliegend und durch zahlreiche Beobachtungen belegt, deren ältere von JUL. BAUER (1921, S. 122) zusammengestellt wurden. Dementsprechend zeigen auch die sonstigen Funktionen des Nervensystems erhebliche **individuelle Verschiedenheiten**. Ich denke hier u. a. an das Verhalten der normalen *Eigenreflexe* (Sehnenreflexe), von denen mittels der Zwillingemethode erstmals durch CURTIUS, später unter Zuhilfenahme genauerer instrumenteller Hilfsmittel durch K. SCHNITZLER festgestellt werden konnte, daß ihre Stärke weitgehend erbbedingt ist. Einzelne gleichsinnige Befunde hat auch LOTTIG beigebracht. Auch die sog. „konstitutionelle Areflexie“, d. h. der Ausfall von Eigenreflexen ohne das Vorliegen einer klinisch greifbaren Nervenkrankheit, weist als allerdings sehr seltene Erscheinung auf funktionelle und wohl auch entsprechende morphologische Eigentümlichkeiten des Zentralnervensystems, speziell des Rückenmarks hin.

Bei Normalen fehlen die Eigenreflexe bekanntlich sehr selten (Zahlenangaben bei v. SARBO, PELIZÄUS — zit. bei TRÖMNER —, GOLDFLAM, BLOCH, STERNBERG, älteres, nur

teilweise verwertbares Schrifttum bei M. SOMMER); eine Ausnahme machen hiervon die Achillesreflexe von Greisen (H. SCHLESINGER, vgl. S. 298). Man hat geglaubt, von „kon-



a



b

Abb. 195 a und b. 22jähriger Mann, stark fortgeschrittene neurale Muskelatrophie mit typischer Anordnung an Hand-, Fuß- und Unterschenkelmuskeln, Krallenhand, Klauenhohlfuß. Hochgradige Beinparese mit Steppergang. ASR \emptyset .

stitutioneller Areflexie“ nur dann sprechen zu dürfen, wenn sämtliche Eigenreflexe des Körpers fehlen (CURSCHMANN, GOTTBERG). Diesen Standpunkt kann ich mir jedoch aus früher genauer erörterten Gründen (CURTIUS 1933, S. 98) nicht zu eigen machen. Fehlen einzelner Eigenreflexe bei verschiedenen Verwandten ist mehrfach beschrieben worden

(GOLDFLAM, DE RUDOLF, v. HOESSLIN, BLOCH, verschiedene eigene Befunde, vgl. die Stammtafel S. 297, ferner CURTIUS, 1933 S. 98/99). Es dürfte sich dabei in Analogie zu den oben erwähnten Fällen mancher „Degenerationszeichen“ häufig um Rudimentärfälle neurologischer Heredodegenerationen, wie der FRIEDREICHschen Ataxie, der neuralen Muskelatrophie des Syndroms von ROUSSY-LEVY, der Muskeldystrophie oder der myotonischen Dystrophie handeln (zu diesen Fragen vgl. mein Buch über die Erbkrankheiten des Nervensystems S. 16, 17, 92, ferner Abb. 195 u. 196.) In RUDOLFS Fall bestand ein ADIE-Syndrom, das wieder Beziehungen zu Heredodegenerationen haben dürfte: CURTIUS und PASS beschrieben amyotrophische Lateralsklerose beim Bruder, ADIE-Syndrom bei der Schwester in ihrer schwer

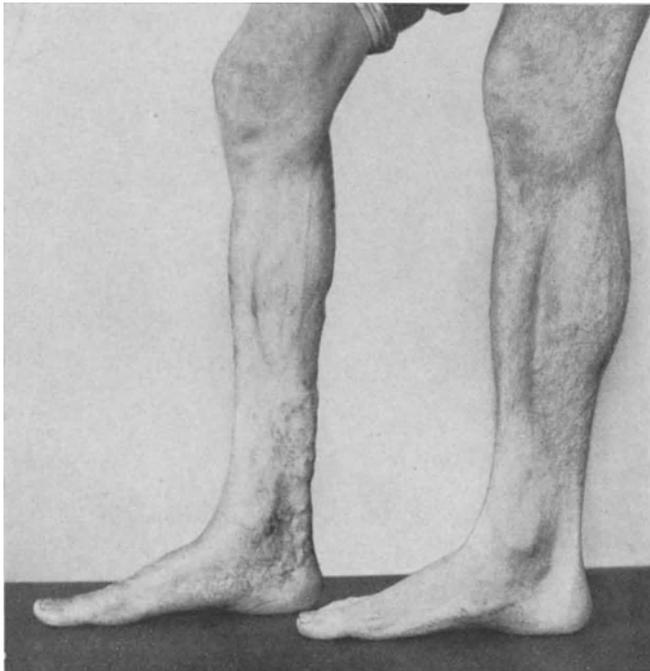


Abb. 196. Vater des Vorigen. 47jährigen Kraftwagenfahrer. Arbeitet schwer. Ausgesprochene Wadenatrophie. ASR beiderseits deutlich abgeschwächt, links mehr als rechts. Pupillen o. B. Wa.R. negativ. Daneben Bein eines normalen Mannes.

neuropathischen Familie 6. Hier sind auch die Areflexien im Rahmen eines Status dysraphicus zu nennen (vgl. CURTIUS 1939). Diese letzteren wie auch andere Formen der Reflexausfälle zeigen Beziehungen zu einer allgemeinen, meist erblichen Abwegigkeit des Zentralnervensystems (vgl. hierzu Fälle von TRÖMNER, GOLDFLAM, v. HOESSLIN — nur teilweise verwertbar, vgl. LEWANDOWSKY, GOTTBURG, CURTIUS 1929 und 1933: vgl. „Multiple Sklerose und Erbanlage“ S. 99/100). Die Frage, inwieweit fehlende Reflexe bei sonst negativem Befund als „Degenerationszeichen“ bewertet werden dürfen, ist wiederholt kritisch besprochen worden. REDLICH, GOTTBURG u. a. ist zuzugeben, daß sehr viele der älteren Fälle der Kritik nicht standhalten. Auf Grund des genannten Schrifttums und eigener Erfahrungen kann ich jedoch den völlig ablehnenden Standpunkt REDLICHs nicht teilen, bin vielmehr der Ansicht, daß manche Fälle tatsächlich als Ausdruck einer erblichen Fehlanlage des Zentralnervensystems anzusehen sind, und zwar wohl meist im obengenannten Sinne als Rudimentärformen erblicher Systemkrankheiten.

Auf konstitutionelle Unterschiede im Verhalten der Eigenreflexe weist schließlich der Befund AUERBACHs hin: nach Radrennfahren fand er die Eigenreflexe bei einem Teil der Untersuchten fast erloschen, bei einem anderen Teil aber ungewöhnlich gesteigert. Ähnliches haben KNAPP und THOMAS nach einem Wettmarsch und OKONOMAKIS nach einem Marathonlauf beobachtet (zit. nach GOLDSCHIEDER 1919).

Auch die *Bauchdeckenreflexe* sind bei Gesunden mit intakten Bauchdecken fast konstant nachweisbar, sie fehlen nach SCHOENBORN nur bei 1% der Fälle. Andererseits zeigt sich das Fehlen auch hier häufig in familiärer Form (vgl. CURTIUS 1933 S. 102, WELLACH),

und zwar deutlich gehäuft in den Familien multiple Sklerosekranker. Aus unserem von WELLACH mitgeteilten Beobachtungsgut sei folgende Familie angeführt:

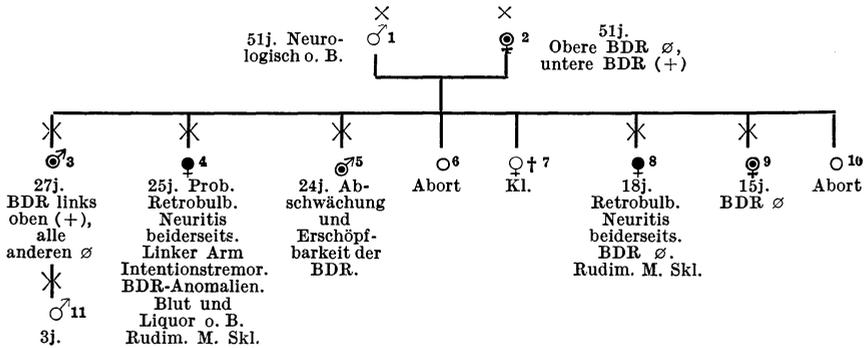


Abb. 197. Stammtafel 27: Erbliche Anomalien der Bauchdeckenreflexe (BDR) in einer multiple Sklerose-Familie.

Derartige Beobachtungen zwingen zur Annahme einer erblichen Hemmung in der Ausreifung der Pyramidenbahnen (vgl. WELLACH). Daß die Pyramidenbahnen verhältnismäßig spät und individuell zu verschiedenen Zeiten zur Ausreifung kommen, haben v. LEDERER und KÖNIG betont. Im gleichen Sinne sind auch die sehr seltenen Beobachtungen familiären Auftretens pathologischer Pyramidenzeichen bei Erwachsenen zu werten. So konnten wir bei zwei 23- und 18jährigen Brüdern einen linksseitig positiven ROSSOLIMO-Reflex nachweisen (vgl. Abb. 134, S. 177).

Wenn man seit langer Zeit immer noch gesteigerte Eigenreflexe, Händetremor usw. als Zeichen cerebrospinaler Übererregbarkeit anführt (J. BAUER), so hat das etwas Unbefriedigendes, angesichts der Vieldeutigkeit, insbesondere der starken Willkürabhängigkeit dieser Erscheinungen. Dieselben Zeichen gewinnen aber erhöhtes Interesse, wenn sie sich als klar bestimmtes Erbmerkmal erweisen lassen, wie in folgendem Beispiel:

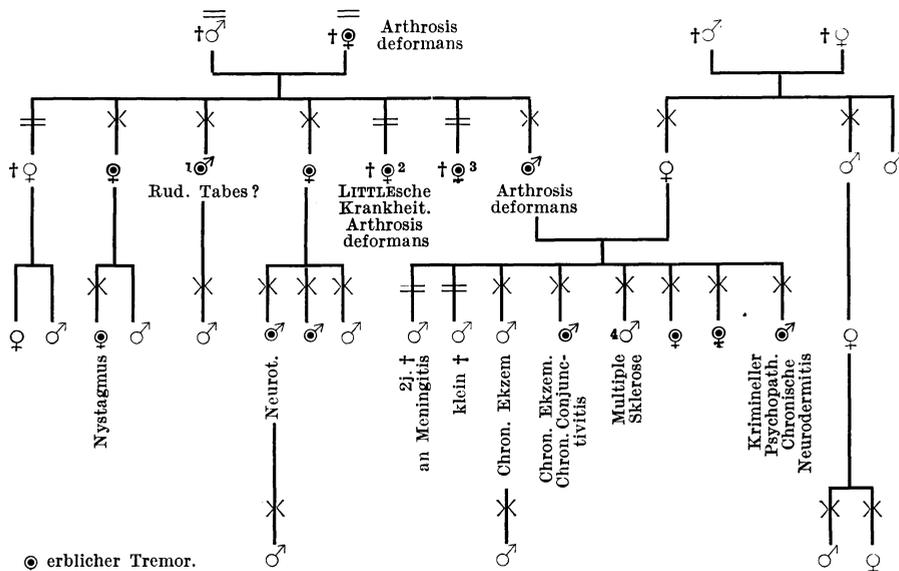


Abb. 198. Stammtafel 28: Erblicher Tremor. Familiäre Neuropathie.

1. 57jähriger ♂. Erblicher Tremor und unklare Affektion des Zentralnervensystems (rudimentäre Tabes?): Seit dem 12. Lebensjahr Augenzwinkern, seit dem 15. Lebensjahr

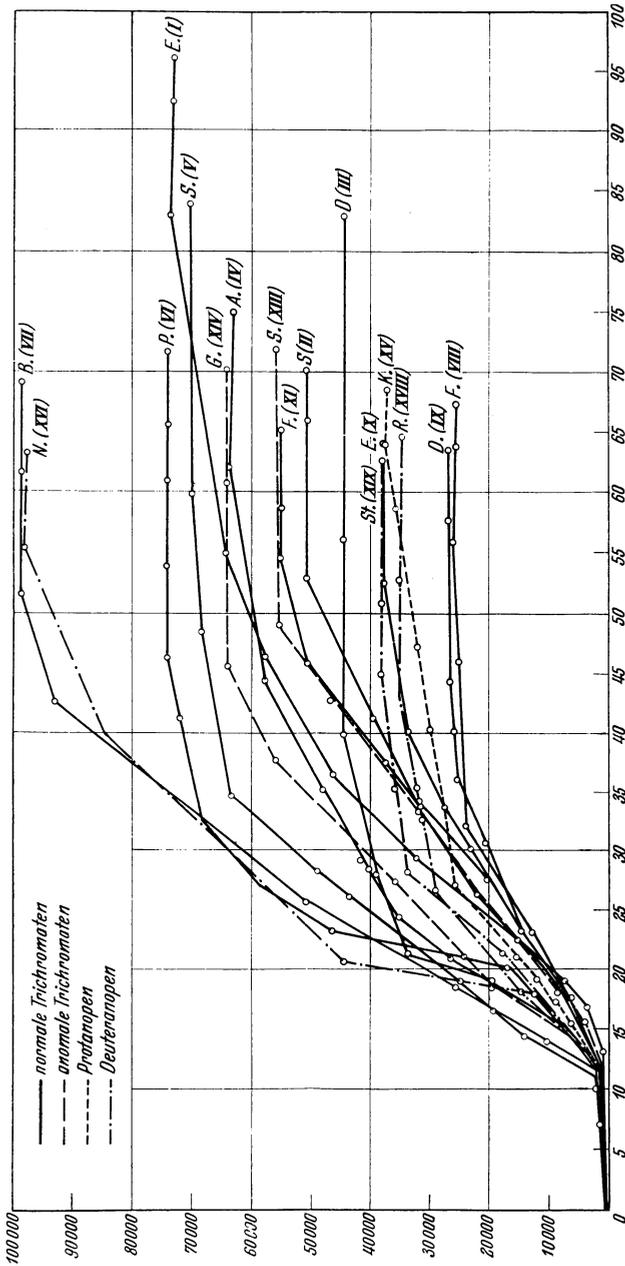


Abb. 199. Adaptationskurven von 17 Einzelpersonen. Starke Streuung der Einzelwerte. Der Verlauf der Dunkeladaptation ist ohne Beziehung zur Art des Farbensinns. (Nach PIPER aus W. TRENDLENBURG 1939.)

Händezittern, verstärkt nach Erregungen. 54jährig 8 Tage dauernde Parese rechter Kleinfinger. Nervöses Lidflattern. Linke Pupille etwas entrundet. RL beiderseits wenig ausgiebig, träge. Sonst ophthalmologisch o. B. (Augenklinik Bonn). PSR und ASR nur mit Jendrassik schwach +. BDR bei mehrmaliger Untersuchung vollständig ∅. Feinschlägiger Händetremor. Leichter Intentionstremor der Hände. Sonst neurologisch und intern o. B. Blut serologisch o. B. Lues negiert. Liquoruntersuchung nicht möglich.

2. † 58jährig an Krebs. LITTLEsche Krankheit (infantile Hemiplegie); erblicher Tremor; Arthrosis.
3. † 55jährig an Krebs. Erblicher Tremor.
4. 24jährig Beginn einer typischen multiplen Sklerose. Schon als Schuljunge Ruhezittern der Hände.

Neben psychisch und somatisch nervösen Erscheinungen (außer dem Händezittern z. B. auch Lidflattern) begegnen wir auch einer überdurchschnittlichen Häufung organischer Nervenkrankheiten und sind in diesem wie in zahlreichen ähnlichen Fällen berechtigt, eine erbliche neuropathische Konstitution anzunehmen. Sie äußert sich nicht nur in erhöhter, hier vorwiegend cerebrospinaler, aber auch vegetativer Übererregbarkeit (vgl. die allergischen Erscheinungen bei 3 Brüdern der 3. Generation), sondern auch als Grundlage der erhöhten Disposition zu organischen Nervenkrankheiten und sonstigen Abwegigkeiten des Nervensystems.

Daß es sich hierbei nicht um ein zufälliges Zusammentreffen handelt, zeigt das Schrifttum über den erblichen Tremor, aus dem hervorgeht, daß die Probanden und ihre Verwandten auffallend häufig neuropathologisch abnorm sind (KREISS, DANA, MINOR, SCHMALTZ, SCHENDEROFF). Von 43 Probanden MINORS zeigten 22 anderweitige neurologische oder psychische Krankheitszeichen, die meisten von ihnen entstammten neuropathischen Familien. SCHUSTER vermutet Übergänge zwischen erblichem Tremor und Spätformen der Erbtaxie, in HEAD und GARDNERS Familie ist der Erbtremor mit einer Heredodegeneration (Mischform von spastischer Spinalparalyse und Friedreich) kombiniert. Über Beziehungen von erblichem Tremor und multipler Sklerose habe ich 1933 berichtet und ähnliche Beobachtungen von KRZYWICKI, GOLDFLAM, KLAUSNER und RÖPER erwähnt (1933, S. 95). So ist es verständlich, wenn CHARCOT das Erbzittern direkt als „Tremblement des dégénérés“ und wenn MINOR und SCHENDEROFF diese Sippen als Prototyp der „neuropathischen Familie“ bezeichneten.

In ähnlicher Weise läßt sich die erbliche neuropathische Konstitution auch bei Trägern anderweitiger cerebrospinaler „Degenerationszeichen“ erweisen. Hierher gehören u. a. erbliche Innenohrschwerhörigkeit, erblicher Nystagmus, erbliches Stottern, erbliche Alexie, wie ich in meiner Monographie über die multiple Sklerose an Hand eigener und fremder Beobachtungen eingehend begründet habe (1933, S. 91—108).

Individuelle Funktionsbesonderheiten des Nervensystems treten uns nun auch auf anderen Gebieten, z. B. dem der *Sinnesorgane* entgegen. Kurz erwähnt seien beispielsweise die Befunde PIPERS über Dunkeladaptation (vgl. Abb. 199). Aus der Kurvenschaar ergibt sich, daß die Dunkeladaptation bei 17 verschiedenen Personen einen durchaus verschiedenen Verlauf zeigt. Als Grenzfälle hob PIPER zwei Typen heraus. Bei dem einen steigt die Empfindlichkeitszunahme steil an und erreicht meist hohe Werte, bei dem anderen ist der Anstieg flach und die Endhöhe geringer. Die Endwerte der erreichten Empfindlichkeiten verhalten sich wie 5:1 (100000:20000). Die Typen gehen jedoch ganz ineinander über, sodaß, wie W. TRENDELENBURG schreibt, dessen Darstellung ich hier folge, eigentlich gar nicht von zwei Typen gesprochen werden kann. Die Adaptationsfähigkeit ist unabhängig vom Farbensinn (6 der Versuchspersonen PIPERS hatten Farbensinnstörungen, vgl. Abb.), vom Refraktionszustand und vom Lebensalter.

TRENDELENBURG behandelt in seiner oben zitierten Arbeit auch die Individualität des Farbensinns. Auf dem Gebiet des Optischen ist hier weiter die interessante Lehre der *Eidetik* (eidos = Bild) zu nennen. Eidetiker besitzen nach E. JAENSCH ein bildhaftes Gedächtnis für Gesichtseindrücke, d. h. sie können Gesehenes „wiedervorsichsehen“. Um gewöhnliche Nachbilder handelt es sich dabei nicht. Nachbildsehen besteht nach W. TRENDELENBURG nur solange die Nacherregungen in der Netzhaut andauern. Eidetisches Sehen ist aber von ihnen unabhängig. Es ist aber auch nicht reines Erinnern, sondern subjektiv wirkliche Empfindung und Wahrnehmung, wohl auf Grund von Nacherregungen in der Hirnrinde oder weitgehender Reproduzierbarkeit bestimmter früherer Erregungssachlagen. Die eidetischen Phänomene stehen in der Mitte zwischen Vorstellungen und Nachbildern (nach W. TRENDELENBURG). Diese, ganz allgemein bei Kindern stärker hervortretende Veranlagungsform findet sich

in dieser Form nur bei einem Teil der Prüflinge, d. h. sie ist durchaus geeignet, zur Charakterisierung der psychophysischen Konstitution mitverwendet zu werden, zumal sie nach der Lehre der Brüder JAENSCH auch korrelative Beziehungen zu anderweitigen psychischen und physischen, insbesondere endokrinologisch bedingten Konstitutionsmerkmalen haben soll. Nach W. JAENSCH zeigen nämlich seine „B-Typen“ (vgl. oben S. 239) neben allgemeiner vegetativer Übererregbarkeit im Sinne einer „Sympathicovagotonie“ (?) eine eidetische Veranlagung zu Anschauungsbildern, die Vorstellungsbildern nahestehen, charakterologisch werden sie als nach außen beseelt (integriert), gefühlsbetont, umweltaufgeschlossen, anpassungsfähig, lebhaft und lebensklug geschildert. Körperbaulich soll bei ihnen die breitkurze Wuchsart vorherrschen. Demgegenüber handelt es sich nach W. JAENSCH bei seinen „T-Typen“ um Personen mit angeblich allgemein erhöhter cerebrosponaler und vagotonischer Übererregbarkeit mit nachbildähnlichen, starren Anschauungsbildern, die charakterologisch als nach außen unbeseelt (desintegriert), verschlossen, reizbar und stumpf, eher ernst, sinnierend und pflichtbewußt geschildert werden. Bei diesen Menschen sei der hochschlanke Wuchs besonders häufig vertreten (vgl. hierzu S. 280). Interessierte seien auf die eingehenden, größtenteils auf rein psychologisches Gebiet übergreifenden Darstellungen von E. JAENSCH, sowie W. JAENSCH¹ verwiesen. ENKE bemerkt neuerdings (1940) zu den von W. JAENSCH vermuteten psychophysischen Korrelationen: „So interessant die Studien von JAENSCH über psychologische Gesichtspunkte auch sind, so können sie für eine *klinisch* orientierte, konstitutions- bzw. erbbiologische Forschung infolge des Mangels an exakten, biologischen Untersuchungsmethoden kaum in Betracht kommen.“ Ergänzend wäre besonders auf die Notwendigkeit einer korrelationsstatistischen Untersuchung der JAENSCHSchen Lehre hinzuweisen.

H. HAHN, der wohl über die umfangreichsten und exaktesten Untersuchungen aus dem Gebiet des Geschmacksinnes verfügt, teilt mit, daß sich auch hier stärkste individuelle Unterschiede zeigen. So wurde z. B. laugiger Geschmack der K-Ionen nur bei einer von zahlreichen gründlich geschulten Versuchspersonen als „individuelle Ausnahme“ beobachtet. Die Schwellenschmeckkraft der Salze und Laugen verschiedener zweiwertiger Kationen zeigt hochgradige individuelle Variationen. Schließlich ergaben sich größte individuelle Verschiedenheiten in der Beeinflussung der Geschmacksschwellenwerte durch die Temperatur.

Während der Schilderung der organisch-konstitutionstypologischen Besonderheiten des Nervensystems ein breiterer Raum eingeräumt wurde, würde eine Schilderung der psychischen Konstitutionstypen den Rahmen unserer Darstellung weit überschreiten, da dies ja ein Eingehen auf das umfangreiche, komplizierte und noch in vollem Fluß befindliche Gebiet der Charakterologie nötig machte.

Immerhin läßt sich eine kurze Orientierung über dieses Gebiet nicht umgehen, da einmal die Charakterisierung von Individual- und Gruppenkonstitutionen den seelischen Besonderheiten Rechnung tragen muß und weiterhin und damit zusammenhängend die ganzheitliche, korrelative Verknüpfung aller Eigenschaften des Individuums notwendigerweise immer wieder auf seelische Gegebenheiten führt.

„Alle Sonderarbeit, die auf die Kennzeichnung der Einzelperson in ihrem einmaligen Sosein und die Festlegung der sie von anderen Personen unterscheidenden Merkmale... ausgeht, wäre Sache der unterscheidenden... Psychologie, die ein möglichst vollständiges Inventar der anlagemäßigen Eigenschaften und Fähigkeiten: Sinnesempfindlichkeit, Gedächtnis, Gefühlserregbarkeit, Antriebsgröße, Willensrichtungen, Intelligenz usw. und die Aufklärung der funktionellen Verhältnisse all dieser Dispositionen zueinander in der personalen Ganzheit und Einheit zu erbringen hätte“ (R. THIELE 1940).

Hier kann es nur unsere Aufgabe sein, die wichtigsten dieser auch im konstitutionsbiologischen Schrifttum oft, und zwar häufig ungenau benutzten Begriffe zu definieren und dem näher Interessierten die Wege zum Sonderschrifttum zu zeigen.

¹ JAENSCH, E. sowie W. JAENSCH: In: BRUGSCH-LEWY: Biologie der Person, Bd. 2. 1931.

Zunächst soll versucht werden, die Begriffe Person und Persönlichkeit zu umreißen. Unter *Person* verstehen wir mit WILLIAM STERN „ein solches Existierendes“, das trotz der Vielheit der Teile eine reale eigenartige und eigenwertige Einheit bildet und als solche, trotz der Vielheit der Teilfunktionen, eine einheitliche Selbständigkeit besitzt. Damit ist, nur dann BRUGSCH — dem wir hier folgen — feststellt, eine ungeheure Stufenleiter von Personen höherer und niederer Art gegeben: schon der Einzeller ist in diesem Sinne eine Person. Man wird jedoch für diesen umfassendsten Begriff eines belebten Einzelwesens den Ausdruck „Individuum“ bevorzugen und von Person, entsprechend dem gewöhnlichen Sprachgebrauch, nur dann sprechen, wenn von *Einzelmenschen* die Rede ist. Gleichsinnig äußert sich auch neuerdings R. THIELE: „Daß der Begriff der Person enger an Umfang und damit zugleich reicher an inhaltlicher Bestimmtheit als der des Individuums ist, leuchtet ohne weiteres ein. Auch von höchstorganisierten tierischen Einzelwesen, bei denen ein mannigfaltiges differenziertes Seelenleben anzunehmen wir allen Grund haben, werden wir niemals als von ‚Personen‘ reden.“

Was ist es nun, fragt THIELE weiter, was das Individuum zur „Person“ macht. Die Antwort lautet: „Personen“ sind solche Individuen, „denen wir *Persönlichkeit* zuzusprechen uns berechtigt und genötigt sehen; ‚Persönlichkeit‘ ist das konstitutive Prinzip, das Individuen zu ‚Personen‘ macht.“ Eine sehr eingehende Besprechung findet diese Frage auch durch L. KLAGES, H. HOFFMANN, JASPERS, LÖWI u. a. Unter *Charakter* verstehen wir mit THIELE „den Inbegriff der Reaktionsweisen, die die Person bei der Begegnung mit der Umwelt wie bei der Begegnung mit sich selbst erkennen läßt“. Beim Charakter, dessen ungeheure individuelle Variabilität jedem Menschen als tägliches Erlebnis bekannt ist, setzen nun eine Reihe von typologischen Systemen an, bezüglich deren Einzelheiten auf THIELE, H. HOFFMANN, EWALD, PFAHLER, KRETSCHMER u. a. verwiesen sei.

Nicht klar ist häufig die Abgrenzung von *Temperament* und Charakter. Man kann mit UTTIZ „Temperament“ kurz umreißen als „das ‚Gefühls- und Stimmungsmäßige‘ in seiner Bedeutung und in seinem Sinn für die Persönlichkeit“. Das Temperament bot seit den humoralpathologischen Systemen der Antike (Sanguiniker, Choleriker, Melancholiker) einen wichtigen, oft entscheidenden Ansatzpunkt konstitutionsbiologischer Einteilungen. Als neueres Typensystem der Temperamente sei auf dasjenige EWALDS verwiesen.

Eben wurde die *Stimmung* als Bestandteil des Temperaments erwähnt. „In dem Lebensgefühl, der ‚Vitalstimmung‘ wird uns in zwar dunkler, darum aber nicht weniger bedeutungsvoller Weise das Zusammenspiel der körperlichen Funktionsabläufe bewußt, es bildet den ständigen Hintergrund all unseres Erlebens“ (R. THIELE). Die hohe Bedeutung der Stimmung ergibt sich daraus, daß jeder Mensch seine „eigentümliche, habituelle Grundstimmung“ besitzt. Die Art und Stabilität dieser Grundstimmung sind deshalb wieder in konstitutionstypologischer Richtung sehr kennzeichnend (vgl. THIELE). Für das Verständnis der Persönlichkeit wichtig ist nun die Tatsache, daß die der höheren Gefühlsschicht angehörige Stimmung in der gewöhnlichen Bedeutung des Wortes von der leibnahen *Vitalstimmung* stark abhängig ist. Diese Vitalstimmung ist schon weitgehend verwurzelt in der physiologischen Beschaffenheit des Organismus, z. B. in dem Blutdrüsenystem, dem Stoffwechsel (man denke z. B. an das allgemeine Unbehagen hypoglykämischer Zustände, an die gereizte Mißstimmung des dekompensierten Diabetikers, an die Dysphorie vieler Frauen während der Menstruation) usw. Ersteres ist selbstverständlich von ausschlaggebender Bedeutung für Art und Stärke des Trieblebens, das seinerseits wieder von ungeheurem Einfluß auf Entwicklung und aktuelle Beschaffenheit der höheren seelischen Sphären ist. „Trieb ist ein animalischer, vitaler Drang nach — letztlich biologischer — Bedürfnisbefriedigung. Triebe gehen primär oder elementar unmittelbar vom Körperlichen aus: ihre Befriedigung schafft Lust, die Unterlassung der Befriedigung schafft Unlust — so ist . . . der Zugang zum Psychischen in breitester Front eröffnet“ (E. KAHN 1928).

Auch das Triebleben, speziell die Sexualität, ist demnach ein integrierender Bestandteil der Konstitution. Sowohl erbliche wie peristatische Faktoren sind hier von größter Bedeutung. Das erstere ergibt sich aus Familienuntersuchungen, die die Homosexualität betreffen (LANG) und aus eigenen kasuistischen Mitteilungen über abnorm starke Sexualität als Familienmerkmal¹. Andererseits zeigt sich gerade auf diesem Gebiete in äußerster Eindringlichkeit die Umformung der psychischen Persönlichkeit durch körperliche Geschehnisse. Ich verweise auf den oben geschilderten und abgebildeten Spätkastraten (S. 242). Von psychiatrischer Seite wird, vor allem auf Grund der einzigartigen Erfahrungen über epidemische Encephalitis, auf eine weitere seelische Grundfunktion, den sog. *Antrieb* hingewiesen (KRETSCHMER, THIELE u. a.). „Die Antriebsgröße bestimmt die Intensität des seelischen Geschehens, von ihr hängt es ab, ob jemand frisch oder unfrisch, schwungvoll oder schwunglos . . . reagiert. In ihr sehen wir auch die dynamische Grundlage der Ablauf-

¹ CURTIUS: Die neuropathische Familie. Dümmler 1932, S. 15.

geschwindigkeit seelischer Vorgänge, des psychischen Tempos (vgl. oben S. 268 f.), des persönlichen Maßes an Regsamkeit und innerer Beweglichkeit. Der Antrieb wurzelt in der tiefsten, der vitalen oder somatopsychischen Schicht der Person. . . : aus seiner Kraft leben aber auch die höheren und höchsten psychischen Funktionen“ (R. THIELE, vgl. auch E. BRAUN). Der Antrieb bestimmt „in hohem Maße Schicksal und Artung der Persönlichkeit“, er kann „als Kriterium für die gesamte Vitalität“ dienen (E. BRAUN) und ist demnach auch zur Konstitutionstypisierung erfolgreich herangezogen worden (Antriebschwache und Antriebsstarke usw.).

Einen integrierenden Bestandteil der Persönlichkeit bildet schließlich die *Intelligenz*, die ja zur Typisierung von Menschen bzw. ganzen Sippen weitgehende Verwendung findet, da auch sie von der erblichen Veranlagung entscheidend bestimmt wird, wenn auch stets in Wechselwirkung mit den Umweltverhältnissen.

Man darf sich nun nicht, in die Denkgewohnheiten überlebter psychologischer Epochen zurückfallend, die psychische Persönlichkeit in Gebiete oder Provinzen getrennt vorstellen, sondern muß sich darüber klar sein, daß es sich bei der Aufzählung der verschiedenen oben genannten Eigenschaften nur „um eine Scheidung nach Gesichtspunkten“ handelt. „In jedes ihrer Erlebnisse geht die Persönlichkeit als Ganzes ein, wenn auch dabei psychisch, vom Intellektuellen ganz abgesehen, einmal das Charakter- ein andermal das Temperamentmäßige vorwalten wird“ (E. KAHN). „Das unaufhörliche Durcheinander und Ineinander aller Wellen und Strömungen des seelischen Erlebnisstromes gibt allen so versuchten Isolierungen nur richtige Bedeutung, wenn sie mit bewußtem Hinblick auf das lebendige Ganze der menschlichen Persönlichkeit geschehen“ (J. H. SCHULTZ 1928).

Trotzdem wird sich ein analytisches Vorgehen aus methodischen Gründen nicht vermeiden lassen, ja man wird sich darüber hinaus eine Vorstellung davon bilden müssen, in welcher Weise die unter verschiedenen Aspekten gesehenen Seiten der psychophysischen Persönlichkeit ineinandergreifen. Ganz allgemein wird dabei die oben schon angedeutete Anschauung vertreten, daß die Kōrpersphäre, insbesondere Endokrinium, vegetatives Nervensystem, Stoffwechsel, gewisse cerebrale Regulationsstätten und die in diesen Bereichen verwurzelten Triebe den Urgrund der psychischen Persönlichkeit bilden. Auf dieser Grundlage erhebt sich dann das Bereich der Temperamente, das wieder die höchste Sphäre, die des Charakters trägt, dem im weiteren Sinne auch das Intellektuelle angehört. Derartige Gedankengänge sind in verschiedenen Theorien des Persönlichkeitsaufbaus eingehend ausgearbeitet und auf ihre praktische Verwertbarkeit geprüft worden (H. HOFFMANN, J. H. SCHULTZ, E. KRETSCHMER, F. KRAUS, E. ROTHACKER, PH. LERSCH, R. THIELE u. a.), wobei sich den verschiedensten Forschern das Gesamtbereich des Psychischen immer wieder unter dem Bilde des Schichtaufbaues darstellt. Eine gute, kritische Übersicht dieser Untersuchungen gibt R. THIELE. Auch F. KRAUS' Unterscheidung der „Corticalperson“ von der „Tiefenperson“ gehört in die Reihe dieser Bemühungen um eine konstitutionsbiologische Persönlichkeitsanalyse. Die Corticalperson umfaßt für KRAUS die Summe aller in die Großhirnrinde projizierten intellektuellen Funktionen. Demgegenüber werden in der „Tiefenperson“ die im Hirnstamm gelegenen vegetativen Zentren zusammengefaßt, die nicht nur der Steuerung der vegetativen Organfunktionen dienen, vielmehr auch das Substrat der „psychischen Zentralfunktionen“ bilden sollen (KRETSCHMER). Unter diesen sind vor allem Bewußtsein, Antrieb und Aktivität zu verstehen.

Schon wiederholt war in Vorstehendem von der weitgehenden *Erbbedingtheit* der einzelnen psychischen Persönlichkeitsqualitäten die Rede. Die einschlägigen Fragen sind erst vor kurzem von verschiedenen Autoren¹ monographisch bearbeitet worden (STUMFFL, GOTTSCHALDT, JUST, KROH, HOFFMANN). Auch ein Abriß der Erbpsychologie der Säugetiere ist an der genannten Stelle zu finden (FISCHEL). Des weiteren sei auf die Monographien von W. PETERS, G. PFAHLER, G. JUST und F. REINÖL verwiesen. Daß neben diesen Quellen der Persönlichkeit das Erlebnis, das exogen bedingte Schicksal, die gesamten Umweltbedingungen nicht vernachlässigt werden dürfen, ist selbstverständlich und wurde auch oben schon hier und da angedeutet. Die psychische Konstitution eines Menschen ist ebenso wie die somatische das Produkt aus (Erb-) Anlage und Umwelt. Es ist das besondere Verdienst der von der Psychoanalyse ausgehenden Tiefenpsychologie, hier tiefe Einblicke in die Wesensgestaltung des Menschen eröffnet zu haben, und man wird deshalb beim Versuch, ein umfassendes Verständnis der seelischen Artung eines Menschen zu gewinnen, auf die Errungenschaften der Tiefenpsychologie nicht mehr verzichten dürfen, eine Erkenntnis, die in weiten konstitutionsbiologischen, psychologischen und psychiatrischen Kreisen noch nicht die nötigen Wurzeln geschlagen hat. Einen sehr lebendigen Einblick in den heutigen Stand der tiefenpsychologischen Forschung vermittelt das Bändchen „Psychotherapie in der Praxis“ (1938), in dem auch konstitutions- bzw. erbbiologische Gesichtspunkte zu Worte kommen.

¹ Handbuch der Erbbiologie, Bd. V/1. 1939.

Von altersher kennt die Klinik einen Zustand erhöhter Ansprechbarkeit des Nervensystems, der als nervöse, neuropathische, psychopathische bzw. **neuro-psychopathische Konstitution** bezeichnet wird. HUFELAND spricht 1836 von der „nervösen Konstitution“, gekennzeichnet durch eine Erregbarkeitssteigerung des Nervensystems mit Neigung zu Krämpfen und psychischen Abweichungen. Wertvoller ist schon die Schilderung der „nervösen Konstitution“ durch GRIESINGER (1867). Sie umfaßt „jenes Verhalten der Zentralorgane, welches man im allgemeinen als ein Mißverhältnis der Reaktion zu den einwirkenden Reizen bezeichnen kann. Dieses Verhalten kann sich nun in einzelnen Abteilungen des Zentralnervensystems, entweder mehr im Rückenmark oder mehr im Gehirn äußern, sehr häufig tut es sich in allen nervösen Akten zugleich kund. Im sensitiven Nervensystem bemerkt man Hyperästhesien verschiedener Art, große Empfindlichkeit für Temperatureindrücke, spontanen Wechsel der Kälte- und Hitzesensation, besonders aber das Auftreten zahlreicher Mitempfindungen und ein sehr leichtes Entstehen von Schmerz. Die motorisch-nervösen Akte zeichnen sich aus durch Abnahme der ganzen Kraftgröße, leichte Erschöpfbarkeit, durch Neigung zu rascheren, ausgebreiteteren aber weniger energischen Bewegungen, durch erhöhte Konvulsibilität“. Anschließend schildert GRIESINGER weiter die psychischen Äußerungsformen der nervösen Konstitution wie Überempfindlichkeit, Affektlabilität, Willensschwäche, Oberflächlichkeit, Haltlosigkeit, starke Phantasieentwicklung, kurz die Erscheinungen, die wir heute dem großen Gebiet der Psychopathie zurechnen.

Wir sehen also bei beiden Autoren organische und psychische Krankheitsbilder bzw. Anomalien zu einer einheitlichen Gruppe zusammengefaßt. Diese Tendenz zieht sich bis in die neueste Zeit durch das Schrifttum. Immerhin kann man unter „*neuropathischer Konstitution*“ die vorwiegend organischen, unter „*psychopathischer Konstitution*“ die vorwiegend seelischen Äußerungen konstitutioneller Abwegigkeit des Nervensystems — der „*konstitutionellen Nervosität*“ von J. H. SCHULTZ (1928) — zusammenfassen. Diese „*prinzipielle Scheidung*“ erscheint SCHULTZ in Übereinstimmung mit KRAFFT-EBING, REICHARDT, ASCHAFFENBURG, STIER u. a. „*außerordentlich wesentlich*“, wenn er ihr, angesichts der besonderen Schwierigkeit und Kompliziertheit dieses Gebietes auch nur einen „*völlig vorläufigen Charakter*“ zubilligen möchte. Die ältere Klinik machte sich von der neuropathischen Konstitution bzw. ihren Auswirkungen grob morphologische Vorstellungen, wie aus Bezeichnungen wie „*Spinalirritation*“ und „*spinale Neurasthenie*“ deutlich hervorgeht. REDLICH kennt „*Neuropathien organischen Gepräges*“. Im Rahmen der oben erwähnten psychophysischen Schichttheorien spricht J. H. SCHULTZ von den „*neuropathischen Erscheinungen tiefster Schichten, die mit individueller Eigenart physikalisch-chemischer Struktur gleichzusetzen sind*“. Zahlreiche Unklarheiten sind dadurch entstanden, daß von vielen Seiten nicht zwischen der neuropathischen Konstitution, d. h. einer besonderen, unter Umständen lange Zeit latenten, dem Organismus innewohnenden Reaktionsbereitschaft und ihren verschiedenartigen Manifestationen (z. B. der „*Neurasthenie*“) unterschieden worden ist. GOLDSCHIEDER schildert die neuropathische Konstitution im Sinne einer auch heute noch viel vertretenen Auffassung als „*primäre kongenitale Überempfindlichkeit*“, bei der sich erhöhte Reizbarkeit mit erhöhter Erschöpfbarkeit so innig vereint, daß man diese Konstitutionsanomalie ebenso wie das auf ihrem Boden erwachsene Krankheitsbild Neurasthenie gewöhnlich mit dem Schlagwort ‚*reizbare Schwäche*‘ bezeichnet. Auch STIER sprach noch vor kurzem (1939) von der „*allgemein erhöhten Reagibilität*“ der „*Neuropathen im engeren Sinne*“. Demgegenüber hat J. H. SCHULTZ kritische Einwendungen gegen die behauptete universelle Übererregbarkeit von Neuropathen erhoben;

er zieht es aus verschiedenen Gründen vor, „von einer herabgesetzten Reaktionssicherheit zu sprechen“, die insbesondere in einer ungenügenden Isolierung der Reaktionen zum Ausdruck kommen soll.

Wie das materielle Substrat der neuropathischen Konstitution beschaffen ist, wurde verschiedentlich diskutiert. Manche Neuropathologen haben die Ansicht vertreten, daß morphologisch greifbare Anlagestörungen die „pathologische Veranlagung am Zentralnervensystem“ dokumentieren (A. PICK, OBERSTEINER u. a.), allerdings wohl mehr in dem Sinne einer besonderen Disposition derartiger Organsysteme zu erworbenen Nerven- und Geisteskrankheiten wie Tabes, Typhus-Encephalitis, exogenen Psychosen usw. Derartige, allerdings bisher vorwiegend kasuistisch begründete Vermutungen sind bis heute noch nicht widerlegt, sie bedürfen allerdings dringend der serienweisen Nachprüfung an einem großen Sektionsgut, worauf ich wiederholt hingewiesen habe. Ob bei der neuropathischen Konstitution als dem Mutterboden der organisch-nervösen Übererregbarkeit „feinere strukturelle Abweichungen von der Norm zugrunde liegen (ARNDT), ist noch nicht erwiesen; an Abweichungen des Chemicismus der Neurone wäre wohl zu denken“ (GOLDSCHIEDER). Mit der Formulierung KRETSCHMERS (1936), daß die „neuropathischen Konstitutionen“ auf einer allgemeinen „plasmatischen Überreizbarkeit“ beruhen, dürfte kaum ein wesentlicher Erkenntnisgewinn verbunden sein.

Die klinischen Manifestationen der neuropathischen Konstitution, wie Steigerung der Eigenreflexe, Tremor, erhöhte Muskelspannung im Sinne mehr oder weniger unbewußter Sperrung, Konvergenzschwäche der Bulbi, gewissen Pupillenanomalien (vgl. J. H. SCHULTZ 1928, S. 40), besonderer Klammheit der Glieder nach Anstrengungen, die sich bis zu Beschäftigungskrämpfen steigern kann, Muskelkrämpfen nach Übermüdung usw. werden an anderen Stellen des Handbuchs geschildert. Von verschiedenen Seiten wird mit Recht darauf hingewiesen, daß die sich in erhöhter mechanischer und elektrischer Erregbarkeit des Nervenmuskelapparates äußernde Spasmophilie ein besonders klares Kernsyndrom der neuropathischen Konstitution darstellt, das von PERITZ auch beim Erwachsenen geschildert wurde (1913) und sich aus folgenden Symptomen zusammensetzt: elektrische Übererregbarkeit im peripheren Nervensystem, CHVOSTEK-Phänomen, mechanische Muskelübererregbarkeit — idiomuskuläre Wulstbildung bei Bekopfen —, fühlbare Gefäßwände bei niedrigem Blutdruck, positives ASCHNER-Symptom, sowie allgemein-nervöse Erscheinungen. PERITZ und FLEISCHER fanden dies Syndrom gehäuft bei Ulcuskranken. Später hat dann W. JAENSCH auf Beziehungen der kindlichen Spasmophilie zu bestimmten physiognomischen (vgl. Abb. 200) und psychischen Konstitutionsanomalien hingewiesen (sog. T-Typ, vgl. S. 276). Die letzteren faßt JAENSCH jedoch als vorwiegend sekundärer Natur auf und möchte seine T-Typen zum Gebiet der organisch begründeten Neuropathie rechnen (1926)¹. Es folgt ein Beispiel:

Karl W., 43jähriger Arbeiter. Seit dem 36. Lebensjahr ziehende Schmerzen im Oberbauch. Ausgesprochener Nüchternschmerz. Öfters Erbrechen klarer Flüssigkeit. Kurz

¹ Die Lehre von der peripheren neuromuskulären Übererregbarkeit bei der (nach W. JAENSCHs Lehre angeblich der „basedowoiden“ Konstitution konträr gegensätzlichen) „tetanoiden“ Konstitution ist stark in Frage gestellt durch eingehende klinische und chronaximetrische Untersuchungen von BLUMENFELDT und KÖHLER [Z. klin. Med. Med. 111 (1929)]. Sie fanden auch bei „B-Typen“, ja selbst bei Kranken mit Vollbasedow die angeblich dem „tetanoiden“ Formkreis vorbehaltenen Erscheinungen wie CHVOSTEK-Phänomen, ERBSCHES Phänomen, Hyperventilationstetanie und vor allem chronaximetrische Befunde wie bei den „Tetanoiden“. Auch JAENSCH selbst scheint entsprechende Beobachtungen oft genug gemacht zu haben, was aus seiner Aufstellung des Begriffs „B/T-Typ“ hervorgeht. Da jedoch die tetanoiden Erscheinungen in einem hohen Prozentsatz der „Basedowoiden“ BLUMENFELDT und KÖHLERS bestanden, nimmt der Bereich dieser angeblichen Mischfälle eine solche Breite ein, daß das Prinzip nicht geeignet erscheint, als Hauptgrundlage eines konstitutionstypologischen Systems zu dienen; dazu ist die Häufigkeit reiner Typen — deren Existenz nicht bestreitbar ist — zu gering. Bemerkenswert ist ferner, daß ein Hauptkriterium der JAENSCHschen Diagnostik der „tetanoiden“ Übererregbarkeit, die galvanische Schwellenbestimmung am N. ulnaris „nach neueren Anschauungen die Erregbarkeitsverhältnisse im peripheren Nerv-Muskelsystem nicht genügend charakterisiert“ (BLUMENFELDT und KÖHLER). Auch kann, nach den gleichen Autoren, auf Grund der chronaximetrischen Untersuchungen „von einer absoluten elektrischen Übererregbarkeit bei der Tetanie und ihr verwandten Zuständen nicht die Rede sein“.

zuvor das Gefühl, als ob etwas in den Magen hineinschießt. Gelegentlich Teerstühle. In letzter Zeit starke Gewichtsabnahme. Wegen eines Duodenalgeschwürs Krankenhausbehandlung.

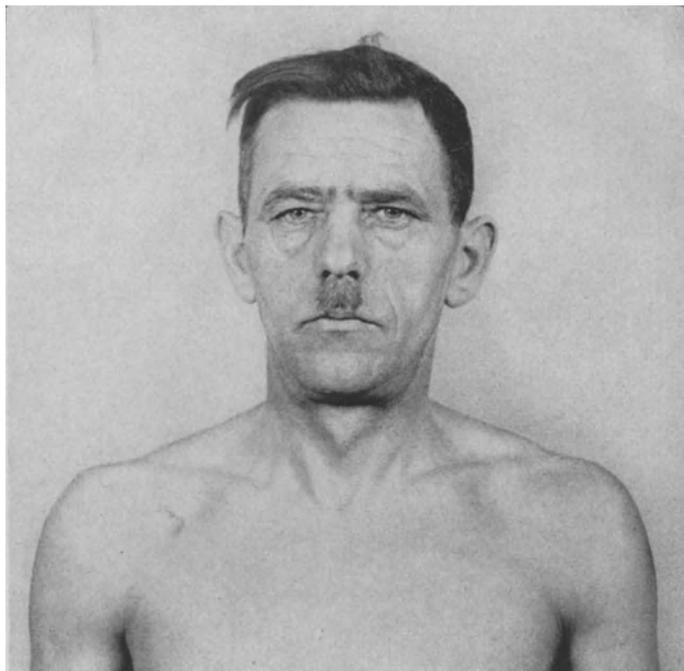


Abb. 200. „T-Typ“, galvanische Übererregbarkeit. Ulcus duodeni.

Körpergröße 162,5 cm, Gewicht 56,3 kg, Brustumfang 90 cm. Leptosom. Chvostek deutlich +. Ca im Blut 9,6 mg-%. Galvanisches Schwellen: Facialis 0,9 M.A. (normal 1,0—2,5), Ulnaris 0,8 M.A. 36% Lymphocyten, Blutbild sonst o. B. Röntgenologisch: altes Ulcus duodeni (starke Bulbusdeformierung), starke Gastritis mit erheblicher Supersekretion. Säurewerte 69/82. Puls 56. Ekg o. B. Auch sonst intern o. B. Gesicht nach Art des „T-Typs“: tiefliegende Augen, schmale Lidspalte, gespannter Blick.

Diagnose: Vagotonischer Leptosomer. „T-Typ“ mit leicht tetanischen Zeichen. Ulcuskrankheit.

Bei all diesen Erscheinungsformen manifester neuropathischer Konstitution sind zweifellos auch Erregbarkeitsabweichungen im *vegetativen Nervensystem* beteiligt. Dies kommt besonders bei dem Bilde der neuropathischen Konstitution der Kinder zum Ausdruck. Bei manchen der eindruckvollsten Erscheinungen der kindlichen Neuropathie, wie dem Pylorusspasmus (bzw. auch dem wesentlich selteneren Kardiospasmus der Erwachsenen) handelt es sich um einen Krampfzustand im Gebiet der glatten Muskulatur, der allerdings meist mit einer allgemeinen Erregbarkeitssteigerung verbunden ist. Ob man Personen mit erhöhter Krampfneigung der glatten Muskulatur mit GANTER als Anatoniker besonders hervorheben und dem Gegentyp der Apotoniker gegenüberstellen soll, erscheint ziemlich zweifelhaft. Die recht wenig einleuchtende Einbeziehung fast aller Krankheiten in dies bipolare Schema hat v. BERGMANN mit Recht kritisch zurückgewiesen (1926, S. 1106).

„Der Kinderarzt bezeichnet einen Säugling als neuropathisch, wenn Störungen der Reflexmechanismen neben gesteigerter Ermüdbarkeit und Ängstlichkeit vorhanden sind. Das psychische Verhalten dieser Kinder ist schon während der ersten Lebensmonate durch Störungen des Trieb- und Instinktlebens charakterisiert. Widerwille gegen die Nahrungs-

aufnahme, unmotiviertes Schreien, hartnäckiges Widerstreben gegen ungewohnte Geschmacksempfindungen usw. erschweren auf das äußerste die Pflege und Erziehung dieser Kinder. Das andauernde Schreien beruht höchstwahrscheinlich auf unangenehm empfundenen Reizen der Sinnesorgane und der Eingeweide. Die beim Trinken verschluckte Luft quält den sensiblen Säugling so sehr, daß die Eltern zu gewöhnlich erfolglosen Änderungen der Ernährung übergehen. Vasoneurotische Erscheinungen im Sinne einer erschreckenden Hautblässe und eine auffallende Labilität der Herzschlagfrequenz bilden ein weiteres wichtiges pathogenetisches Zeichen der neuropathischen Veranlagung“ (L. DOXIADES 1939).

Entsprechend dem niedrigen Entwicklungsgrad der kindlichen Psyche stehen somit für den Pädiater die vorwiegend organisch-neuropathischen Züge im Vordergrund des Erscheinungsbildes, wenn allerdings auch schon hier Züge psychischer Übererregbarkeit vermerkt werden. Ein viel genanntes Symptom kindlicher „Neuropathie“, die Enuresis, wird zu Unrecht noch heute immer als rein psychogen und eventuell psychoanalytisch völlig durchschaubar aufgefaßt. Wenn J. H. SCHULTZ 1928 noch von den „oft sehr hypothetischen körperlichen Konstitutionsanomalien“ spricht, mit denen das Bettnässen in Beziehung gesetzt wird, so fehlte es damals wohl tatsächlich noch an kritischen Zusammenfassungen dieses Gebietes, wenn auch keineswegs an einem überreichen kasuistischen Beobachtungsgut, wie ein Blick in die Register des Zentralblattes für die gesamte Neurologie nachweist. Heute kann man jedoch nicht mehr, wie BÜRGER-PRINZ das jüngst noch getan hat, die Enuresis als rein psychogene Erscheinung auffassen. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ist eine klinisch wie anatomisch greifbare erbkonstitutionelle Grundlage in Gestalt des Status dysraphicus gegeben (vgl. z. B. obigen Fall Abb. 152, ferner CURTIUS und LORENZ 1931 und CURTIUS 1939). Man darf hoffen, daß es in ähnlicher Weise gelingen wird, noch manche anderen, anatomisch gesicherten Grundlagen der neuropathischen Konstitution zu gewinnen.

Von den verschiedensten Autoren ist mit Recht immer wieder darauf hingewiesen worden, daß die Träger einer organisch neuropathischen Konstitution sehr häufig auch psychopathische Wesenszüge tragen.

Der neuropathischen Konstitution „entspricht neben eventuell qualitativen Besonderheiten, namentlich psychischer Funktionen, in erster Linie eine Übererregbarkeit und besondere Reizbarkeit der gesamten nervösen Apparate, die je nach den individuellen Verhältnissen einmal mehr das animale, ein andermal mehr das vegetative Nervensystem betrifft, einmal mehr das sympathische, ein andermal mehr das parasympathische, einmal diesen, ein andermal jenen Abschnitt der beiden vegetativen Systeme und schließlich einmal mehr die efferenten motorisch-sekretorischen Apparate zentral oder peripher, ein andermal mehr die afferenten, receptorischen oder endlich die trophischen Anteile des Systems bevorzugt. Eine strenge Differenzierung ist hier wohl nur selten möglich, von einem Gegensatz, einem wechselseitigen Sichausschließen der einzelnen Formen kann unter keinen Umständen die Rede sein, immer bleibt das alle die genannten Varianten einigende Band die Übererregbarkeit“ (J. BAUER).

Wir haben diesen generalisierenden Standpunkt BAUERS wiedergegeben, trotzdem er unseres Erachtens zu weit geht. Wir sahen früher, daß man z. B. sehr wohl berechtigt ist, eine Gruppe von Vagotonikern abzugrenzen, wir wissen, daß es eine Übererregbarkeit peripherer Nerven im Sinne der spasmophilen Diathese gibt, wir werden gleich noch von typischen Psychopathengruppen zu sprechen haben. Trotzdem ist die enge Verwandtschaft vieler neuro-psychopathischer Erscheinungen unverkennbar. Dies kommt z. B. in den Beziehungen von cerebrosponialer, speziell psychischer und vegetativer Übererregbarkeit zum Ausdruck, auf die von den verschiedensten Autoren immer wieder hingewiesen wurde (J. BAUER, v. BERGMANN, BRUGSCH, DRESEL, EPPINGER und HESS, C. VON NOORDEN, SIEBECK, M. WERNER, K. WESTPHAL, WILDER u. a.). Die vegetativ Labilen sind „oft auch psychisch besonders labil, so daß es zweifellos sehr viele Berührungspunkte zwischen den Typen der vegetativ Labilen und den Psychopathen gibt; beide Kreise überschneiden sich in ziemlichem

Umfange, aber sie überdecken sich durchaus nicht“ (SIEBECK). ENKE fand unter 100 Unfallneurotikern 49mal vegetativ-nervöse, 31mal dysgenitale und 13mal sonstige endokrine Erscheinungen. Auch von 100 Rentenneurotikern MEIER-BLAAUWS waren 60 vegetativ Labile. Morphinistische Psychopathen zeigen, auch unabhängig von dem Rauschgiftgebrauch, auffallend häufig vegetative Züge, ebenso wie die asthenischen Psychopathen SCHNEIDERS (POHLISCH). J. LANGE findet ganz allgemein bei vielen Psychopathen eine Bereitschaft zu vegetativ-vasomotorischen Störungen der verschiedensten Art und denkt zu ihrer Erklärung an „eine anlagemäßig fehlerhafte Entwicklung jener Hirnstätten, von denen das vegetative Leben gesteuert wird“. Auch die Krankengeschichten der oben (S. 211f., 223f.) geschilderten vegetativ Labilen zeigen deutlich die erhebliche psychische Komponente, die kaum bei einem der geschilderten Kranken vermißt wird. Es ist also nach all dem weitgehend berechtigt, wenn E. FRANK schreibt: „Die Vagotoniker von EPPINGER und HESS sind Neurastheniker (häufig auf dem Boden eines asthenischen Gesamthabitus oder einer hypoplastischen Konstitution), bei welchen sich die vaso- und visceromotorischen Symptome in den Vordergrund drängen bzw. mit Hilfe unserer erweiterten Kenntnisse leichter auffinden lassen“. Für J. BAUER ist die vegetative Übererregbarkeit nur eine Teilerscheinung der allgemeinen neuropathischen Konstitution. Auch für PERITZ und FLEISCHER „steht fest, daß eine Übererregbarkeit im vegetativen Nervensystem als Teilerscheinung einer allgemeinen funktionellen Nervenübererregbarkeit vorkommt“.

Wichtiger jedoch als derartige summarische Angaben ist die phänomenologisch-psychologische, zugleich aber somato-klinisch ausgerichtete Analyse des Wechselspiels seelischer und körperlicher Bereitschaften und Vorgänge beim Zustandekommen vegetativer Neurosen, wie sie in besonders treffender Weise J. WILDER durchgeführt hat (1933). Das Studium seiner Arbeit kann, nicht zuletzt zur therapeutischen Wegweisung, wärmstens empfohlen werden. Mehr von historischem als von sachlichem Interesse sind die bei WILDER vermerkten Anschauungen früherer Autoren (H. H. MEYER, GUILLAUME) über die Psyche des Vagotonikers und Sympathicotonikers. Immerhin scheint auch uns, daß der Vagotoniker häufig eine schizothyme bzw. schizoide Konstitution trägt. Schließlich ist noch auf die grundlegende physiologische Analyse der „Wechselbeziehungen zwischen psychischen und vegetativen Funktionen“ durch W. R. HESS (1925) zu verweisen.

Wenn gegenüber diesem übereinstimmenden Urteil zahlreicher Autoren, dem meine eigenen Erfahrungen durchaus entsprechen, BERINGER, DENNIG und FISCHER mit Hilfe pharmakologischer Prüfungen an einigen wenigen Psychopathen keine vegetative Übererregbarkeit feststellen konnten, so beweist dies nur erneut die oben betonte Begrenztheit dieser Methoden.

EPPINGER und HESS betonen die klinisch wichtige Tatsache, daß das Zustandekommen subjektiver Störungen bei vegetativ Labilen, besonders Menschen mit vorwiegend vagotonischen Motilitäts- und Sekretionsanomalien des Magens, weitgehend von der psychischen Konstitution abhängig sei. Denn nur so sei es zu verstehen, daß „bei einzelnen Individuen, bei denen wir objektiv sichere Vagotonie nachweisen konnten (z. B. starke Peristaltik des Magens und hochgradige Hyperacidität) in manchen Fällen gastralische Beschwerden bestanden, in anderen nicht die geringste Klage geäußert wird“. Dieser sicher richtig beobachtete Tatbestand wird auch von WILDER des Näheren erörtert.

So willkürlich, zeitbedingt und schwierig jede Schilderung der neuropathischen Konstitution ist, so gut lassen sich andererseits dank der Forschungen der letzten Jahre die *psychopathischen Konstitutionen* umreißen. Wir besitzen heute

mehrere wertvolle Monographien dieses Gebietes, die teils mehr klinische, teils mehr konstitutions- bzw. erbbiologische Gesichtspunkte berücksichtigen (K. SCHNEIDER 1923, E. KAHN 1928, J. LANGE 1931, F. PANSE 1939). Auch nur die Andeutung der heute relativ scharf umgrenzten Psychopathentypen würde den Rahmen unserer Darstellung erheblich überschreiten. Es sollen jedoch noch einige Fragen grundsätzlicher Art kurz erwähnt werden. Wenn wir einen Menschen als Psychopathen bezeichnen, so ist damit zunächst nur gesagt, daß er in seinem Verhalten gegenüber der Umwelt, vor allem in Familie und Beruf, Auffälligkeiten zeigt, die über den Normbereich hinausgehen, ohne, daß diese abwegigen Reaktionen auf Intelligenzdefekte oder psychische Erkrankungen zurückführbar wären. Psychopathie ist also zunächst ein sozialer Begriff. Die biologischen Wurzeln psychopathischer Reaktionsweisen können außerordentlich verschiedenartig sein. Die umfangreichste Gruppe von Psychopathien umfaßt erbliche Abwegigkeiten des Trieblebens, des Temperaments, des Charakters, wobei es sich öfters weniger um Einzelausfälle oder überhaupt quantitativ faßbare Abwegigkeiten handeln soll als wie — im Rahmen jener oben erörterten Schichttheorien — um fehlerhafte Zusammenarbeit, funktionelle „Dissoziation“ der einzelnen Bereiche des Seelischen (R. BRAUN, H. HOFFMANN, SJÖBRING u. a.). HOFFMANN hat verschiedene dieser „Typen der Schichtdissonanz“ geschildert (1935).

Eine zweite, in Vorstehendem schon wiederholt erwähnte Gruppe wird seit KRAEPELIN, BLEULER, KRETSCHMER u. a. in genetische Beziehungen zu den endogenen Psychosen gebracht. Bezüglich der Problematik der Begriffe der schizoiden und zykliden Psychopathie sei auf die vorerwähnten Monographien verwiesen. Eine dritte Psychopathengruppe schließlich, die „organischen“ Psychopathen BOSTROEMs, steht in offensichtlichen genetischen Beziehungen zu Erbkrankheiten des Gehirns, hat aber auch zweifellos enge Beziehungen zur erstgenannten Gruppe. Als klassisches Beispiel sind hier die explosiv-primitiven Persönlichkeiten aus dem Verwandtschaftskreis HUNTINGTON-Kranker zu nennen. Aber auch zwischen sonstigen Heredodegenerationen des Nervensystems und psychotischen Erscheinungen bestehen Beziehungen¹. Ähnliche Gedanken wie BOSTROEM vertritt auch HERM. HOFFMANN, wenn er schreibt:

„Bei manchen Psychopathen und Neurotikern will es mir scheinen, als ob sie an einer zunächst nicht faßbaren, aber irgendwie organisch zu denkenden Schwäche des Zentralnervensystems leiden.“

Dieser Gesichtspunkt der organischen Fehlveranlagung des Gehirns, auf den ich 1933 besonders nachdrücklich auf Grund meiner genealogischen multiple Sklerosestudien hinwies — sie werden auch von BOSTROEM und HOFFMANN als Belege einer derartigen Anschauung herangezogen —, findet neuerdings auch bei PANSE die nötige Beachtung. Und das mit gutem Recht, denn es möchte mir scheinen, als ob dieser Weg eines „neurologischen Psychopathiebegriffs“ die Aussicht eröffnete, zu einer exakten, vielleicht einmal im Sinne der alten Untersuchungen PICKs und OBERSTEINERS morphologisch faßbaren Vorstellung vom Wesen der neuro-psychopathischen Konstitution zu gelangen. Von ganz anderer Seite aus ist auch EWALD in seiner „biologischen Psychologie“ zu entsprechenden Ergebnissen gelangt, wenn er als wesentlichste Bedingungen der Charaktergestaltung bezeichnet: „die individuell gegebene Funktionsbereitschaft des Zentralnervensystems, abhängig von der spezifischen Konstruktion der nervösen Elemente. Von ihr hängt auf seiten der Psyche die Gesamtheit der Triebrichtungen und Reaktionen ab, die im Rahmen der Gesamtpersönlichkeit den angeborenen Charakter ausmachen.“ Die Bedeutung dieser Ausführungen für die Psychopathiefrage leuchtet ohne weiteres ein.

¹ Vgl. meine „Erbkrankheiten des Nervensystems“, S. 48f und 170f.

Mit der genetischen Verwurzelung der psychopathischen Konstitutionen in der Trieb-Temperament-Charaktersphäre, der Genealogie der endogenen Psychosen und der Heredodegenerationen eröffnet sich gleich die Frage nach objektiv greifbaren somatischen Korrelationen, etwa zum endokrinen System und zum Körperbau. Die vorliegenden Kenntnisse sind noch sehr dürftig und undurchsichtig. Ich verweise auf E. KAHNS Monographie (1928, S. 382f.), sowie auf die älteres Schrifttum enthaltenden Angaben HARTs (1922, S. 432/433). Die Beziehungen von Psychopathie und vegetativer Labilität wurden schon früher besprochen (S. 282/283).

3. Die konstitutionelle Beurteilung der Gesamtperson.

a) Einleitung.

In den vorstehenden Abschnitten mußte immer wieder darauf hingewiesen werden, daß die gesonderte Besprechung morphologischer, physiologischer und psychologischer, mehr oder weniger isolierbarer Eigenschaften des Organismus nicht dazu verleiten dürfe, darüber den unlösbaren Zusammenhang und die zahlreichen Wechselwirkungen zu vergessen, die das wesentlichste Kennzeichen des lebenden, unteilbaren Organismus, des „Individuums“ ausmachen. Ich verweise auf die zusammenfassende Darstellung dieser Fragen, die im Rahmen der Erörterung der begrifflichen Grundlagen der Konstitutionslehre erforderlich war (S. 17f.). Wir sahen, daß selbst scheinbar so verschiedenartige Erscheinungsformen des Organischen wie Form und Funktion letzten Endes nur verschiedene Betrachtungsweisen des Gesamtorganismus sind (S. 8,) daß alle Elemente unlösbar ineinander „verfugt“, zu einem synergistischen Funktionsverband verknüpft sind (S. 19). Dieser Tatsache begegnen wir immer wieder, ob wir nun erbbiologische (vgl. S. 30f.), entwicklungsgeschichtliche Befunde — hier sei besonders auf B. DÜRKENS „Entwicklungsbiologie und Ganzheit“ verwiesen, vgl. ferner S. 287 — oder die Erscheinungsformen des nachgeburtlichen Phänotyps zu analysieren versuchen. Der bedeutende Vererbungsforscher W. JOHANNSEN, dem wir so viele biologische Begriffsklärungen verdanken, hat von der „vernichtenden Relativität“ gesprochen, die dem Begriff der „Einzeleigenschaft“ als eines Merkmals des Phänotyps anhaftet; Einzeleigenschaften von Organismen können „nicht als selbständige Entitäten aufrecht erhalten werden.“ Es ist nötig, den Ganzheitscharakter des Organismus und seiner persönlichen Ausprägungsform, d. h. der Konstitution, immer wieder zu betonen, weil noch bis vor kurzem eine mosaikartig summenhafte Konstitutionsbetrachtung weit verbreitet war (vgl. hierzu S. 18, 34), was z. B. im Begriff der Partialkonstitutionen zum Ausdruck kam. Neben der besonderen Beschaffenheit der Einzelorganen sind die wechselseitige Zusammenordnung, die besondere Art der Regulationsvorgänge, das „Abgestimmtsein“ der Einzelfunktionen, die ja nur künstlich aus dem Funktionsverbände herausgelöst werden können, von mindestens ebenso großer Bedeutung für die Sonderart eines Menschen (vgl. S. 19).

Die Vernachlässigung des Ganzheitscharakters wirkt sich bei der Erforschung des Phänotyps wie des Genotyps gleich nachteilig aus¹. Auf phänotypischem Gebiet zeigt sich die Notwendigkeit der Ganzheitsbetrachtung schon bei der Erhebung eines scheinbar so klar zutage liegenden Befundes wie des Körperbaus. Hier muß immer das Gesamtbild entscheiden (vgl. S. 53), erst recht gilt dies naturgemäß von funktionellen und gar psychischen Eigenschaften (vgl. hierzu S. 278). Als weitere Beispiele seien erwähnt die früheren Angaben

¹ Zu letzterem vgl. dieses Handbuch, Bd. V/2, 1419, 1420.

über die Unmöglichkeit, Rassen- und Geschlechtseigenschaften aus der Gesamtkonstitution herauszulösen (S. 10/11) oder diejenigen über die Betrachtungsweise des Bronchialasthmas (S. 235). Am Beispiel der allergischen Krankheiten sahen wir allerdings auch, daß eine den Gesamtorganismus, vielleicht noch besser jede einzelne seiner Zellen betreffende Eigenschaft sich häufig erst dann auswirkt, wenn sie mit einer besonderen umschriebenen Gewebsbeschaffenheit zusammentrifft (S. 168/169). Beides findet seine genetische Entsprechung in der Tatsache, daß es neben Erbanlagen, die das Wachstum und die Qualität des Gesamtorganismus regulieren (vgl. dazu S. 32, 106f., 119), auch solche gibt, die in entsprechender Weise auf die Einzelorgane einwirken (vgl. S. 21, 159). Daneben bestehen naturgemäß auch phänotypische Beziehungen zwischen konstitutioneller Beschaffenheit des Einzelorganes und des Gesamtorganismus (S. 180).

Nach diesen und zahlreichen früheren Feststellungen ist es demnach verständlich, wenn verschiedene Autoren das Ganzheitsmoment zum integrierenden Bestandteil ihrer Konstitutionsdefinitionen gemacht haben (BRUGSCH, JAENSCH, KAHN, W. STERN, TENDELOO u. a.) und wenn das Bezogensein auf den Gesamtorganismus für ROESSELE entscheidet, ob eine phänotypische Eigenschaft „konstitutionellen“ Charakter besitzt oder nicht (S. 5).

Wir wollen uns jedoch nicht verhehlen, daß die Betonung des Ganzheitsmomentes die Gefahr laienhaft-unkritischer Vorstellungen in sich trägt.

b) Korrelationen.

Es fragt sich nun, wie beide Gesichtspunkte vereinigt werden können: einerseits die peinlich genaue Erhebung von Einzelbefunden, andererseits die Berücksichtigung der Zusammenhänge und des Ganzen.

Hierzu erscheint nur ein Weg möglich, nämlich festzustellen, welche von den zunächst auf analytischem Wege sorgfältig untersuchten Eigenschaften des Organismus durch zahlenmäßig feststellbare, über zufällige Koinzidenz hinausgehende Beziehungen, d. h. *Korrelationen* verknüpft sind. Der Korrelationsbegriff wurde vor über 100 Jahren von CUVIER geschaffen und hat ständig zunehmende Bedeutung erlangt. CUVIER hatte klar erkannt: „Tout être organisé forme un ensemble, un système unique et clos, dont toutes les parties se correspondent mutuellement et concourent à la même action définitive par une réaction réciproque. Aucune de ces parties ne peut changer sans que les autres changent aussi; et par conséquent chacune d'elles, prise séparément, indique et donne toutes les autres.“ Auch die vitalistische Medizin kannte unter verschiedenen Formen der Lebenskräfte u. a. die „konsensuelle Kraft“, die mit Hilfe eines unwägbaren Fluidums, der animalischen Sympathie entsprechend, der Wechselwirkung entfernter Körperteile dient. Hierher wurden beispielsweise die Beziehungen zwischen inneren Organen und Haut gerechnet (nach W. PAGEL 1931); im übrigen sei auf P. DIEPGENS historische Studie über die Konstitutionstheorien des Vitalismus verwiesen.

Die Kenntnis der Zusammenhänge ist für die Konstitutionslehre deshalb so wichtig, weil — wie mehrfach erwähnt — die besondere Reaktionsweise eines Organismus von dem Wechselspiel der Einzelorgane weitgehend abhängig ist. ALLERS definiert das Wesen der Konstitution geradezu als einen „gewissen Gleichgewichtszustand der einzelnen Organe und die konstitutive Störung als eine Verschiebung dieses Gleichgewichts, einen Korrelationsbruch“ (zit. nach J. BAUER). In ähnlichem Sinne spricht auch F. KRAUS von „Konstitutionsharmonie“, wenn das Korrelationspiel geregelt ist. Aus einer gleichen Anschauungsweise haben verschiedene Forscher folgerichtig den methodischen Schluß

gezogen, daß die Konstitutionslehre in erster Linie Korrelationsforschung zu betreiben habe (HAMMAR, W. HUECK, F. KRAUS, RAUTMANN u. a.). KRAUS' Syzygiologie war ein erster großzügiger Versuch dieser Art, der allerdings mehr Programm als Ausführung bedeutet. Wie RAUTMANN (1926) richtig bemerkt hat, muß eine systematisch ausgebaute Zusammenhangslehre erst geschaffen werden. Die unbedingt notwendige Erforschung der konstitutions- und erb-biologischen Korrelationen stellt, wie RÜDIN betont (1923), ein riesiges Arbeitsgebiet dar.

Es ist demnach erforderlich, den *bisherigen Stand der konstitutionsbiologischen Korrelationsforschung* kurz zusammenfassend zu besprechen. Dabei muß natürlich abgesehen werden von den so überaus häufigen morphologischen und funktionellen Korrelationen, die zum wichtigsten und gesichertsten Besitzstand von Physiologie und Pathologie gehören, wie z. B. zahlreichen Organkorrelationen, wie denen von Herz und Niere, Darm und Leber, Leber und Milz, Leber und Pankreas, Gallenwegen und Pankreas, Lunge und Herz, Leber und Gehirn, sowie den umfassenden Korrelationssystemen der Blutdrüsen und des Nervensystems (nach ASKANAZY). Endokrines System und Nervensystem sind weiterhin in zahlreiche *korrelativ eng verknüpfte Funktionsverbände* höherer Ordnung eingebaut. Hierher gehört das „vegetative System“ im weiteren Sinne von F. KRAUS, dem vegetatives Nervensystem, Blutdrüsen- und Ionenhaushalt angehören, ferner das Hypophysenzwischenhirnsystem, die synergistische Wirkung von vegetativem System und Überempfindlichkeitsreaktionen, von vegetativem und cerebrospongalem Nervensystem (vgl. hierzu W. R. HESS 1925, W. JAHRREISS 1935, S. 491f. u. a.), oder der Komplex serologischer Einzelfunktionen, die zur immunbiologischen „Abwehrleistung als Ganzem“ zusammengeschlossen sind (vgl. S. 256, 258/259) und die, wie oben angedeutet, ihrerseits wieder mit dem vegetativen Nervensystem in engem Zusammenhang stehen. Eine wesentliche Erkenntnis, die wir dem Nachweis dieser und zahlreicher anderer, vor allem funktioneller Korrelationen verdanken, ist die, daß auch Organe, denen man gewohnter Weise eine beherrschende Rolle zuweist, in das Wechselspiel der Organkorrelationen passiv eingeschaltet sein können, wie das z. B. von H. FISCHER sowie W. R. HESS für das Gehirn in seinen Beziehungen zum vegetativen und endokrinen System betont wurde.

Die wechselseitige Abhängigkeit der Teile des Organismus setzt schon mit dem Augenblicke der Befruchtung ein. Ein großer Teil der ontogenetischen Vorgänge beruht auf wechselseitigen „Induktionen“, die von den Furchungsvorgängen bis zu den letzten Stadien der Organogenese wirksam sind. Beispiele derartiger „Wachstumskorrelationen“ sind diejenigen zwischen Gehirn und Schädel oder zwischen Entwicklung der Wirbel und des segmental zugehörigen Nervenplexus (M. FREDE). Sehr interessante Untersuchungen über Wachstumskorrelationen verdanken wir WESSELY, der auf experimentellem Wege zeigen konnte, daß auch nach exogenen Strukturveränderungen umschriebener Teile (z. B. der Linse) des Auges jugendlicher Tiere die Gestaltung des ganzen Augapfels, seiner Nachbargewebe, ja selbst der knöchernen Augenhöhle sich den neuen Verhältnissen anpaßt kraft eines „Zwangs zur Harmonie der Teile in der organischen Natur“, der auch dem Botaniker K. v. NÄGELI bei Untersuchungen über das regenerative Pflanzenwachstum besonders aufgefallen war. Dabei läßt sich nachweisen, daß die Wirkung der Teile aufeinander nur teilweise rein mechanisch gedeutet werden kann im Sinne des von ROUX betonten Kampfes um den Raum. Auch die früher (S. 8) erwähnten Harmonisierungsvorgänge bei der Entwicklung von Bastarden gehören in das Gebiet der Wachstumskorrelationen. Die entwicklungsgeschichtliche Analyse gestattet es, die Kombination verschiedener angeborener Anomalien eines Organes zu verstehen, die zunächst

undurchsichtig erscheinen, wie BEST an den Korrelationen zwischen Anomalien von Netzhaut und Sehnerv einerseits, dioptrischem Apparat andererseits zeigen konnte. Viele behaupteten Korrelationen des Auges haben allerdings der Kritik nicht stand gehalten, wie A. CARSCHE in sorgfältigen korrelationsstatistischen Untersuchungen an Hand von rund 36000 augenpoliklinischen Krankenblättern, die er auf meine Veranlassung bearbeitet hat, nachweisen konnte. Dagegen spricht vieles für die ebenfalls entwicklungsgeschichtlich zu verstehende Korrelation zwischen Refraktion und Gehirn- bzw. Intelligenzentwicklung, wie A. VOGT in Gemeinschaft mit verschiedenen seiner Schüler wahrscheinlich machte (Näheres bei VOGT-WAGNER-SCHLÄPPER S. 585).

Alle vorgenannten Korrelationen sind dadurch gekennzeichnet, daß die jeweils beteiligten Organe im Dienste gleicher oder verwandter funktioneller Aufgaben stehen, so beispielsweise Herz und Niere, Lungen und Herz, die Blutdrüsen, besonders auch im höheren Funktionsverbände des „vegetativen Systems“ von F. KRAUS oder, auf dem Gebiet der Wachstumskorrelationen, Gehirn und Schädel. Diese Zusammenhänge, vor allem bei den eigentlichen Organkorrelationen, sind — wie erwähnt — die eigentlichste und fruchtbarste Domäne der Physiologie.

Demgegenüber begegnen wir im Organismus zahlreichen anderen Korrelationen, denen nach unseren jetzigen Kenntnissen keine unmittelbare physiologische Bedeutung zukommt, die aber konstitutionsbiologisch deshalb von großer Bedeutung sind, weil aus dem Vorliegen oder der Beschaffenheit des einen der korrelierten Merkmale gewisse Rückschlüsse auf das andere gezogen werden können, beispielsweise aus dem Körperbau auf die Charakterstruktur. Wenn jene „physiologischen“ Korrelationen die einheitlich geschlossene Zusammenfassung der einzelnen Organfunktionen zur Ganzheit der Person bedingen, so ist es möglich, aus den zuletzt genannten „konstitutionellen“ Korrelationen Rückschlüsse auf die besondere Beschaffenheit des Einzelmenschen oder einer Gruppe von Einzelmenschen zu ziehen.

Allerdings müssen wir uns darüber klar sein, daß unser gesichertes Wissen auf diesem Gebiet noch sehr gering ist und daß viele eindrucksmäßig bzw. auf Grund ungenügender, zu kleiner Untersuchungsreihen angegebenen Korrelationen der Kritik nicht standgehalten haben. Ich verweise auf die früheren Ausführungen über die Beziehungen von Habitus und innerer Organisation (S. 80f.), Habitus und Blutdrüsen-system (S. 86), auf manche Angaben über Habitus und funktionelles Verhalten¹ (S. 82), auf die Beziehungen zwischen Blutgruppen und sonstigen anthropologischen Merkmalen (S. 255), sowie Krankheitsdispositionen (S. 255). Auch LUBOSCH betont, daß über die Korrelationen morphologischer und sonstiger Eigenschaften noch wenig bekannt sei, „vor allem deswegen nicht, weil an sich über die Korrelation von anatomischen Merkmalen an Leichen kaum etwas Sicheres bekannt ist. Die gesamte Stigmata- und Konstitutionsforschung bedarf noch durchaus einer sicheren Begründung durch das Studium der menschlichen Leiche (HAMMAR, LUBOSCH). Die Lösung der Aufgabe kann erst in Angriff genommen werden, wenn statistisches Material auf zahlreichen Präpariersälen an den Leichen mannigfacher Populationen gesammelt worden ist. Erst wenn man weiß, welche Merkmale im Körper korrelativ verbunden, welche nur frei kombiniert sind, wird es möglich sein zu untersuchen, welche Beziehungen zwischen den korrelativ verbundenen Merkmalen, der Zusammensetzung der Population, der Lebenslage und der Veranlagung zu Krankheiten bestehen.“

Die klinische Konstitutionslehre fand aber andererseits doch eindeutige konstitutionelle Korrelationen, wie die zwischen Körperbau und endogenen Psychosen

¹ Hier sei auch auf die oben (S. 266) erwähnten Beziehungen zwischen Körperbau und Tonus verwiesen.

(S. 89), die im Sinne KRETSCHMERS auch weitgehende Geltung für den Normbereich haben dürften, indem Pykniker mehr zu cyclothymen, Leptosomen mehr zu schizothymen Charakterstrukturen veranlagt erscheinen. Es zeigten sich des weiteren eindeutige Korrelationen zwischen manchen „Degenerationszeichen“ und Abwegigkeiten der Gesamtkonstitution (vgl. S. 185f.). Am klarsten sind die statistisch nachgewiesenen Korrelationen verschiedener anatomisch und entwicklungsgeschichtlich zusammengehöriger Symptome eines Syndroms, sei es nun, daß sie ein einziges System betreffen (Beispiel: Status varicosus S. 136) oder daß sie sich auf verschiedene, durch enge ontogenetische Korrelationen verknüpfte Systeme beziehen (Beispiel: Status dysraphicus S. 155, 200, 204; Näheres bei CURTIUS 1939). Schließlich gibt es Syndrome, die weder anatomische noch greifbare entwicklungsgeschichtliche Beziehungen haben und dennoch konstante, eindeutige Korrelationen besitzen, die auf die Wirkung eines pleiotropen Gens beruhen (Beispiel: WILSONsche Krankheit).

Neben diesen gesicherten, wenn auch in ihrem Ausmaß verschieden starken Korrelationen — vgl. hierzu die auf S. 82 zitierten Angaben RAUTMANNs über „korrelative Variabilität“ — gibt es nun noch zahlreiche angebliche Korrelationen, die teils als recht unwahrscheinlich oder zum mindesten unbewiesen, teils direkt als nicht existierend bezeichnet werden müssen. Ich nenne als Beispiele der erstgenannten Art die Beziehung von Exostosen zur Haarfarbe, insbesondere zum Rotblond (Näheres bei BAUER und BODE 1940, S. 144), von Rothaarigkeit und psychischer Abwegigkeit (HANHART 1924, 1940) (vgl. hierzu S. 296), dunkler Pigmentierung und Kropf (FÄSSLER), dunkler Pigmentierung und Migräne (LICHTWITZ 1936), „großem Gesicht“ und Migräne (LICHTWITZ 1936), weiblicher Genitalhypoplasie und Spitzbogengauamen (NAUJOKS und LOEBELL, zit. nach A. MAYER 1941), Uteruskrebs und Spätmenarche (A. MAYER 1941). Hierher gehören auch die merkwürdigen und von Nachuntersuchern nicht bestätigten Korrelationsangaben DRAPERs (vgl. S. 91), der Augendistanz, Unterkieferwinkelgröße und Ähnliches zur Erkennung bestimmter Krankheitsdispositionen heranziehen will. Derartige Bestrebungen, morphologisch, funktionell, entwicklungsgeschichtlich und erbbiologisch heterogene Eigenschaften zur korrelationsstatistischen Analyse der Konstitution zu wählen, werden auch von Tierzüchtern abgelehnt. So schreibt KRALLINGER:

„Es dürfte mit den Mitteln der exakten Variationsstatistik unmöglich sein, Beziehungen zwischen Dicke der Schwanzwurzel oder des Hornansatzes und der Milchergiebigkeit (beim Rind, Ref.) zu finden.“

Weiter nenne ich die angeblichen Beziehungen zwischen dunkler Pigmentierung (mit Hypertrichose) und Hypertension (E. FRANK), zwischen Vasoneurose einerseits, Neigung zu Fettansatz bei gleichzeitiger Hyperthyreosedisposition (?), Hypofunktion der Hypophyse, kleiner Sella andererseits (WESTPHAL). Die von BERNH. ASCHNER, KLARE, BÖHNING u. a. angegebenen Korrelationen zwischen Pigmentierung („Komplexion“) einerseits, Infektionsdisposition, insbesondere „lymphatisch-exsudativer“ Konstitution andererseits, bedürfen wohl auch noch der statistischen Unterbauung. STUMPFs Angabe, daß gemütsarme Psychopathen in der Regel eine besonders grobe und derbe Körperkonstitution, u. a. eine lederartige Beschaffenheit der schlecht durchbluteten Haut, eine allgemeine, mit athletischen Zügen einhergehende Gedrungenheit aufweisen sollen, kann von HEINZE nicht bestätigt werden. Auch K. SCHNEIDER vermißt bestimmte Korrelationen zwischen psychopathischen Konstitutionen und Körperbeschaffenheit. EPPINGER und HESS' Angaben, daß bei Vagotonikern besonders häufig Kurzsichtigkeit, große Hände und Füße, Plattfüße, Wolfsrachen und Syndaktylie beständen, sind in sich ziemlich unwahrscheinlich, ebenso wie der Zusammenhang zwischen den so häufigen — vgl. die analogen Angaben über Fußwurzelknochen S. 100 — Ossifikationsstörungen der Handwurzelknochen und Blutkrankheiten (GIGON 1923).

Schließlich erwähne ich noch die vor kurzem erschienene Arbeit des Psychologen SCHAER, der gesetzmäßige Beziehungen zwischen psychischer Konstitution und Habitus einerseits, Blutgruppen andererseits festgestellt haben will. Unter den Trägern der Blutgruppe A sollen 2 körperbauliche „Prägungen“ vorkommen: die eine ist gracil, schlank, beweglich, die zweite rundbäuchig, pyknisch. Die Träger der Blutgruppe A sollen JAENSCHs B-Typus entsprechen.

Tabelle 43. Blutgruppen

Blutgruppe	Wir fanden ¹ in einem Gesamtbeobachtungsgut von		
	72 Pykniker	112 Leptosome	25 Athletiker
O	20 = 27,8% ± 5,3 ²	40 = 35,7% ± 4,5	8 = 32,0% ± 9,3
A	35 = 48,6% ± 5,9	46 = 41,0% ± 4,6	13 = 52,0% ± 9,9
B	6 = 8,3% ± 3,2	17 = 15,2% ± 3,4	3 = 12,0% ± 6,5
AB	11 = 15,3% ± 4,2	9 = 8,0% ± 2,6	1 = 4,0% ± 3,9

Tabelle 44. Blutfaktoren

Blutfaktoren	Wir fanden in einem Gesamtbeobachtungsgut von		
	54 Pykniker	76 Leptosome	18 Athletiker
M	15 = 27,8% ± 6,1 ²	22 = 28,9% ± 5,2	7 = 38,9% ± 11,4
N	6 = 11,1% ± 4,3	12 = 15,8% ± 4,2	2 = 11,1% ± 7,4
MN	33 = 61,1% ± 6,6	42 = 55,3% ± 5,7	9 = 50,0% ± 11,7

Demgegenüber sollen unter B-Trägern eine schlank-athletische und eine kräftig-breit-schultrig-athletische „Prägung“ beobachtet werden. Die B-Träger sollen JAENSCHS T-Typ entsprechen. Die Vertreter der Blutgruppe A werden psychologisch als selbstsichere, sinnlich veranlagte, gemütvollere, syntone, humorvolle Ausdrucksmenschen geschildert, sie würden demnach, auch nach Ansicht des Autors, im wesentlichen KRETSCHMERS Zykllothymen entsprechen, diejenigen der Blutgruppe B als introvertierte, ausdrucksgehemmte, vorwiegend reflektierend eingestellte Personen, d. h. als Schizothyme im Sinne KRETSCHMERS. Da die Arbeit SCHAERS jegliche statistischen Unterlagen vermissen läßt — es wird nicht einmal über die Größe des gesamten Beobachtungsgutes, geschweige diejenige der verschiedenen Blutgruppen berichtet — entbehren seine sehr kühnen Behauptungen jeglichen Beweises und können demnach zunächst keinerlei Anspruch auf Geltung erheben. Seine Behauptung, das „Blutgruppenmetrum“ als gruppenmäßige Ausweitung der Betrachtung sei „ein fruchtbarer Rahmen, gewissermaßen eine Forschungsdisposition und Ausrichtung für die Einzel-forschung“, entbehrt demnach jeder sachlichen Begründung und ist in sich durchaus unwahrscheinlich. Die Angabe SCHAERS, daß die Heranziehung der Blutgruppendiagnostik für die Frage der Krankheitsdisposition wichtige Aufschlüsse verspreche, zeigt, daß dem Verfasser das umfangreiche einschlägige Schrifttum nicht bekannt ist (vgl. S. 17 und die Berliner Dissertation von J. GUSKE; Schrifttum!). Mit O. THOMSEN, dem besten Kenner der Blutgruppenfrage, ist nämlich festzustellen, daß verwertbare Korrelationen nicht nachweisbar sind. Die phantastischen Vorstellungen SCHAERS werden u. a. beleuchtet durch seine Behauptung, „daß ein irgendwie gearteter, biologischer, hereditärer und stammesgeschichtlicher Zusammenhang zwischen Blutgruppen und Jahreszeit besteht“, die ihn sogar zu einer Analogisierung „zwischen dem herbstlich-winterlichen Gestaltungsprinzip, der Konzentration (Eiskristallisation) einerseits, und dem Spannungs- und Krampfhabitus des gesperrten Katatonikers andererseits und dessen endokriner Formel (Nervensystem usw.)“ veranlaßt. Um mir selbst ein Urteil über die Beziehungen von Blutgruppe und Körperbau zu bilden, habe ich obenstehende Zusammenstellung gemacht, die meiner Erwartung entsprechend zu einem negativen Ergebnis geführt hat (s. Tabelle 43).

Wir stellten weiterhin fest, ob sich bestimmte Häufigkeitsbeziehungen zwischen Blutfaktor und Habitus feststellen ließen und kamen erwartungsgemäß auch hier wie bei den Blutgruppen zu einem negativen Ergebnis wie aus der der Tabelle 44 zu ersehen ist.

Auch die von GESSELEVIČ sowie SMIRNOVA und ČERNAJEVA (zit. nach GESSELEVIČ) angegebenen Korrelationen zwischen Blutgruppe und Körperbau halten der Kritik nicht stand. Unter den von GESSELEVIČ bei den verschiedenen Blutgruppenträgern angegebenen mittleren PIGNET-Werten ist nur der Unterschied zwischen Gruppe 0 und B fehlerkritisch gesichert. Dazu kommt, daß der PIGNET-Index nur Ausdruck des aktuellen Ernährungszustandes, nicht aber des wesentlich erbbedingten Körperbaues ist. Schließlich ist noch darauf hin-

¹ Frau Dr. J. FRISCHEISEN-KÖHLER danke ich für ihre freundliche Unterstützung.

² Einfacher mittlerer Fehler.

und Habitus.

409* Personen:	Gesamtbeobachtungsgut: 409 Personen*	Vergleichszahlen ⁶ aus	
187 Mesosome		Norddeutschland in %	Ges. Deutschland in %
66 = 35,3% ± 3,5	136 = 33,2% ± 2,3	39,4%	38%
90 = 48,1% ± 3,6	193 = 47,2% ± 2,5	47,1%	44%
19 = 10,2% ± 2,2	45 = 11,0% ± 1,5	9,3%	13%
12 = 6,4% ± 1,8	35 = 8,6% ± 1,4	4,2%	5%

und Habitus.

329 Personen:	Gesamtbeobachtungsgut: 329 Personen*	Vergleichszahlen ⁷ in %
169 Mesosome		
53 = 31,4% ± 3,7	100 = 30,4% ± 2,5	30,94%
24 = 12,2% ± 2,5	45 = 13,7% ± 1,9	19,60%
92 = 54,4% ± 3,8	184 = 55,9% ± 2,7	49,43%

zuweisen, daß nach VIOLA, im Gegensatz zu den Angaben GESSELEVIČS, unter 540 Männern bei den Trägern von Gruppe A und 0 relativ viel Schmalwüchsige („Longitypen“), dagegen bei B- und AB-Trägern relativ viel Breitwüchsige („Brevitypen“) gefunden werden.

Als sicher irrtümlich erwiesen sich folgende Angaben über angeblich bestehende Korrelationen: Nach dem AMMONSchen „Gesetz“ soll eine positive Korrelation zwischen Körpergröße und Langköpfigkeit bestehen, was BRESCIANI-TURRONI, sowie BURRAU nicht bestätigen konnten; dies gilt auch für die Nachprüfung des von NEURATH aufgestellten „Wachstumsgesetzes“ durch E. HAAS (vgl. S. 87). Mit der Aufstellung von Gesetzen sollte man in der Biologie recht zurückhaltend sein, vor allem dann, wenn von einer zahlenmäßigen Begründung keine Rede ist. Negativ verliefen weiterhin die Untersuchungen von DUIS über die von anderer Seite behauptete Korrelation zwischen bestimmten Hand- und Fingerleistenmustern und Schizophrenie. Ich erinnere hier noch einmal an die früheren Angaben über die konstitutionsbiologische Indifferenz anthropologischer Merkmale (S. 17, 91). Letzteres ergibt sich auch aus meiner negativ ausgefallenen Nachprüfung der Behauptung RATNERS, daß die Rothaarigkeit zu den Symptomen des Status dysraphicus gerechnet werden müsse (CURTIUS 1939, S. 222). Als letztes Beispiel dieser Gruppe nenne ich noch eine Angabe OTFR. MÜLLERS: „Daß Varicenbildung bei Neuropathen ungemein häufig ist, bedarf wohl kaum mehr der Betonung“ (1922 und 1939). Da ich trotz langjähriger Beschäftigung mit der Varikosis und der psycho-neuropathischen Konstitution durchaus keine entsprechenden Eindrücke gewonnen hatte und mir auch derartige Zusammenhänge nicht vorstellen konnte, unternahm ich es, auf statistischem Wege diese Behauptung nachzuprüfen⁸. Das Ergebnis war erwartungsgemäß negativ. Unter 1000 Erwachsenen ergaben sich folgende Häufigkeiten:

Psychopathisch und vegetativ labile Personen fanden sich:

Unter 361 ♂ ohne Varizen	42mal ⁹ = 11,6 ± 1,68%,
„ 105 ♂ mit	„ 17mal ¹⁰ = 16,1 ± 3,58%,
„ 346 ♀ ohne	„ 63mal ¹¹ = 18,2 ± 2,07%,
„ 188 ♀ mit	„ 43mal ¹² = 22,8 ± 3,05%.

³ ♂ und ♀. Wegen der kleinen Zahl werden die Ergebnisse gemeinsam verarbeitet. Wir fanden im Rahmen der Fehlergrenze praktisch gleiche Verteilung in beiden Geschlechtern.

⁴ Im Gesamtbeobachtungsgut sind 13 Dysplastiker enthalten, die aber bei der Aufstellung der Habitus Typen ihrer geringen Anzahl wegen nicht berücksichtigt wurden.

⁵ Zit. nach LOEFFLER (Handbuch der Erbbiologie, Bd. 2).

⁶ Im Gesamtbeobachtungsgut finden sich 12 Dysplastiker.

⁷ Aus einer Untersuchung von SCHIFF an 3333 Deutschen aus Berlin, zit. nach LOEFFLER (Handbuch der Erbbiologie, Bd. 2). LOEFFLER gibt das Verhältnis von M:N:MN an als etwa 30:20:50.

⁸ Frau Dr. E. WERNICKE danke ich für ihre freundliche Unterstützung.

⁹ Davon 20 Psychopathen = 5,5 ± 0,37% und 22 vegetativ Labile = 6,1 ± 0,39%.

¹⁰ „ 9 „ = 8,5 ± 2,72% „ 8 „ „ = 7,6 ± 2,56%.

¹¹ „ 20 „ = 5,7 ± 0,39% „ 43 „ „ = 12,4 ± 1,76%.

¹² „ 16 „ = 8,5 ± 2,04% „ 27 „ „ = 14,3 ± 2,55%.

Es zeigt sich also, daß die gefundenen geringen Differenzen innerhalb der Fehlergrenze liegen, m. a. W., daß von der behaupteten Korrelation keine Rede sein kann.

Anhangsweise sei erwähnt, daß sich auch auf dem Gebiet der *Tierzucht* manche hochgespannten Erwartungen bezüglich der Beurteilung der Leistungsfähigkeit von Haustieren an Hand äußerer Formmerkmale und sonstiger Eigenschaften nicht erfüllt haben. Das Streben, „in der Praxis verwendbare Anhaltspunkte dafür zu finden, wie man die inneren physiologischen Komplexe eines Tierkörpers auf Grund äußerer Merkmale erkennen könnte, hat auf morphologischem Gebiete bisher zu keinen befriedigenden Ergebnissen geführt“ (SELAHATTIN im Anschluß an KRONACHER).

Manchen Angaben positiver Korrelationen, z. B. zwischen Rippenwinkel und Milchmenge des Rindes (DUERST, DENCKER), die zudem von anderer Seite nicht bestätigt werden konnten (KRONACHER), stehen solche fraglicher bzw. sehr geringer Art gegenüber, z. B. zwischen Körpermaßen und Milchleistung (KRONACHER), Blutwerten, d. h. Hämoglobingehalt, Trockensubstanz, Viskosität und Senkungsgeschwindigkeit des Blutes einerseits, Körpermaßen andererseits (KRONACHER), Rippenwinkel und Lebendgewicht der Schafe (GÄRTNER und Mitarbeiter), Körperform und Renngeschwindigkeit der Pferde (AFANASIEFF). In weiteren Fällen haben sich überhaupt keine sicheren Korrelationen feststellen lassen, z. B. zwischen den oben genannten Blutwerten und der Milchleistung des Rindes (KRONACHER), zwischen verschiedenen morphologischen Besonderheiten und Milchleistung (PER TUFF und WRIEDT), Haarbau und Milchleistung (SELAHATTIN). Es ist deshalb verständlich, wenn festgestellt wird, daß die praktisch ausschlaggebenden funktionellen Leistungsprüfungen der Tierzucht durch die äußere Körperbaubeurteilung keinesfalls ersetzt werden können (KRONACHER), bzw. dem älteren „tierzüchterischen Formalismus“, der einseitig auf die sog. „Exterieurbeurteilung“ eingestellt war, der Kampf angesagt wurde (POTT, KRALLINGER, KRONACHER u. a.). Die Praxis hat aus derartigen Erfahrungen die Folgerung gezogen, die Herauszüchtung der „Leistungen“ wie Muskelkraft, Zugfähigkeit, Schnelligkeit der Pferde und Rinder, Milchergiebigkeit der Rinder, Wollmenge, Wollfeinheit der Schafe, Fleisch- und Fettansatz der Schafe und Rinder, Eierzahl der Hühner usw., nur auf die qualitative und quantitative Beschaffenheit dieser Eigenschaften bei den Zuchttieren und ihrer Ascendenz, nicht aber auf die meist ästhetischen Gesichtspunkten folgende, rein morphologische „Exterieur“-Beschaffenheit zu begründen (vgl. KRALLINGER), wenn auch gewisse äußere Hinweise noch beschränkt anerkannt werden, wie der Unterschied zwischen „Masttyp“ und „Milchtyp“ beim Rind oder zwischen „Masttyp“ und „Legetyp“ beim Huhn (KRALLINGER). Allerdings handelt es sich bei den festgestellten Beziehungen häufig nicht um echte Korrelationen, sondern das morphologische Kennzeichen des betreffenden Typs, z. B. die Euterbeschaffenheit des Rindes bzw. die Beinfarbe des Huhnes ist Folge, nicht konstitutionelle, koordinierte Voraussetzung der betreffenden Leistung (KRALLINGER).

Von besonderem Interesse für die Krankheitsforschung sind natürlich die positiven oder negativen Korrelationen verschiedener Erkrankungen, v. PFAUNDLERS *Syntropien bzw. Dystropien*. Schon oben wurden derartige Beobachtungen mitgeteilt, besonders bei Besprechung des vegetativen Systems (S. 215/216, 222f.) und des Stoffwechsels (S. 245f.). An der letztgenannten Stelle war auch die Rede von den zwar wahrscheinlichen, statistisch aber noch nicht gesicherten Beziehungen zwischen Nervensystem und Diabetes. Als eine auffallend häufige Kombination dieser Art verdient diejenige zwischen FRIEDREICHSCHEM Ataxie und Diabetes erwähnt zu werden (CURTIUS, STOERRING und SCHOENBERG, daselbst weiteres Schrifttum). Des weiteren sind hier die Korrelationen zwischen sonstigen Erbkrankheiten des Nervensystems auf der einen, Blutdrüsen-Stoffwechsel-Skeleterkrankungen auf der anderen Seite zu erwähnen, die ich in meiner Monographie 1935 eingehend besprochen habe. Die Beziehung der Schizophrenie zu erhöhter Tuberkuloseanfälligkeit hat LUXENBURGER statistisch erwiesen, während J. LANGE und andere Autoren, allerdings zunächst nur eindrucksmäßig, auf die Zusammenhänge zwischen manisch-depressivem Irresein und Diabetes hingewiesen haben. Die beiden letztgenannten Erbkreisen innewohnende Bevorzugung des pyknischen Habitus macht derartige Zusammenhänge allerdings wahrscheinlich, während das gleiche mutatis mutandis von der Beziehung zwischen Schizophrenie und Tuberkulosedisposition zur Leptosomie gilt.

Auch auf dem Gebiet der konstitutionellen Syntropien ist vieles behauptet worden, was der Kritik nicht standhält. So nennt F. KRAUS unter den „wichtigeren Komplikationen

der Basedowschen Krankheit“ die Tabes; auch R. STERN will bei Tabikern besonders häufig Zeichen thyreotoxischer Konstitution gefunden haben. Demgegenüber konnten CURTIUS, SCHLOTTER und SCHOLZ unter 101 intern-neurologisch genau untersuchten Tabikern keinen einzigen Basedow- oder Thyreotoxikosekranken feststellen. Ebenso verlief die Nachprüfung der Angabe von R. STERN, OPPENHEIM, GUINON und SOUQUES, daß Tabiker häufiger als sonstige Personen eine Glykosurie zeigen, negativ, desgleichen diejenige J. BAUERS daß Tabiker häufig an Lungentuberkulose litten. Auch in der engeren Familie unserer Tabiker fanden wir keine Erhöhung der Tuberkulosemortalität und Morbidität. HART entkräftete die Behauptung, daß Beziehungen zwischen Aorta angusta und Perniciosa, Aorta angusta und Magengeschwür, sowie ein Antagonismus zwischen Magengeschwür und Tuberkulose beständen (1923). Eine umfangreiche Untersuchung über die Beziehung beider Erkrankungen hat neuerdings E. M. MÜLLER veröffentlicht.

Angesichts der Begrenztheit der klinischen Diagnostik sind natürlich von besonderer Wichtigkeit korrelationsstatistische Untersuchungen pathologischer Anatomen. Wenn auch wertvolle Ansätze in dieser Richtung vorliegen (BENEKE, BARTEL), so ist diese Forschungsrichtung doch noch sehr unentwickelt. Die Ergebnisse BARTELS lassen sich nicht verwerten, da die gefundenen Häufigkeitsdifferenzen zu gering und dementsprechend statistisch nicht reell sind. Außerdem handelt es sich um ein ausgelesenes Beobachtungsgut.

Die vorstehenden Angaben über Syn- und Dystropien sind selbstverständlich in keiner Weise erschöpfend. Es sollte nur an Hand einiger Beispiele die Wichtigkeit dieses Forschungsgebietes für Konstitutions- und Krankheitslehre dargetan werden, wobei besonders auf die vorbildlichen Untersuchungen M. v. PFAUNDLERS und L. v. SEHTS über die Syntropien in der Pädiatrie hinzuweisen ist (1921). Die Sicherheit des zahlenmäßigen Nachweises mancher Erkrankungen (z. B. von Rachitis und Spasmophilie, Gelenkrheumatismus und Herzfehlern) wird von keiner der oben genannten Untersuchungen erreicht.

Wenden wir uns nun noch mit einigen Worten der *Deutung konstitutioneller Korrelationen* zu. Schon oben wurde von den entwicklungsgeschichtlich bedingten Korrelationen gesprochen. Sie sind in dem erblich festgelegten, artspezifischen Plan der Ontogenese verankert. Von erbbiologischen Korrelationen im engeren Sinne sprechen wir dann, wenn verschiedene phänotypische Merkmale auf Grund einer bestimmten Genkonstitution regelmäßig miteinander kombiniert sind; es handelt sich hauptsächlich um die früher (S. 32) sowie in Bd. V/2 dieses Handbuches S. 1418f. besprochene Pleiotropie, sowie andere experimentell genetisch begründete Erscheinungen (vgl. S. 34). Die früher, vor allem von JUL. BAUER (1929, 1932) vertretene Anschauung, daß derartige Merkmalskombinationen meist auf Koppelung verschiedener, in einem Chromosom gelegener Gene beruhe, ist durchaus unbewiesen — wir kennen beim Menschen bisher nur vereinzelte Fälle sicherer Koppelung — und unwahrscheinlich, da sich die Erscheinungen größtenteils zwanglos anderweitig, und zwar eben besonders auf dem Wege der Pleiotropie erklären lassen.

Man muß sich allerdings darüber im Klaren sein, daß die genetisch verknüpften Einzelmerkmale bzw. Merkmalskomplexe nicht stets phänotypisch in gleicher Anzahl und Stärke vorhanden zu sein brauchen. Wie v. PFAUNDLER 1940 für exsudative Diathese und Arthritis feststellte — in gleicher Weise hat er sich seit 1911 wiederholt ausgesprochen — kann das „Mosaik der Glieder im einzelnen vom Zufalle beherrscht“ erscheinen, während „die Anhäufung der Teilbereitschaften bei den betroffenen Individuen eine nachweislich überzufällige“ ist. Das gleiche gilt z. B. für die Einzelmerkmale des Status dysraphicus (vgl. CURTIUS 1939) und des Status varicosus (CURTIUS und SCHOLZ 1935, EDM. SCHOLZ 1937), sowie für Objekte der experimentellen Genetik, z. B. das — wie der Name andeutet — ausgesprochen pleiotrope Gen „Polyphän“ von *Drosophila funebris*, bei dem trotz „grundsätzlicher Korrelation“ aller Einzelsymptome, jedes Merkmal „eine bedeutende Variabilität seiner Manifestierung“ zeigt (HELENE TIMOFÉEFF-RESSOVSKY). Es steht demnach fest, „daß die Kombination der Bereitschaften und demgemäß der Krankheits-

zeichen trotz gewisser innerer Gesetzmäßigkeiten doch ein buntes Bild liefern kann. Darin liegt der oft unverstandene Kernpunkt der ganzen Lehre“ (v. PFAUNDLER 1940). Zum letztgenannten Punkte ist weiterhin auf die oben zitierte Arbeit von EDM. SCHOLZ 1937 zu verweisen.

Von anthropologischen Gesichtspunkten aus bespricht v. EICKSTEDT „die biologischen Wurzeln der Ganzheit“ (1938, S. 749) und betont vor allem die relative Selbständigkeit der innersekretorischen Ausformung des Organismus gegenüber der speziellen Genkonstellation. Diese regelt zwar die Einzelformen, z. B. von Nase, Ohr, Becken, Muskeln.

„Aber wie grundanders ist das gleiche und in gleicher Familie und Rasse vererbte Merkmal schon bei Mann und Frau... Der Wert des erblichen Einzelmerkmals ist also nur relativ. Denn die Hormone wirken wie Spiegel verschiedenen Schiffs, die die erbgelassenen Einzelformen in einer einheitlichen, stilgemäßen Form zurückwerfen.“

Anhangsweise sei erwähnt, daß auch die bei „transpersonaler“ Ausdehnung der Korrelationsanalyse auf die Familie des Prüflings gefundenen Korrelationen oft recht heterogener Phänotypen („Heterophänie“) mit genetischen Vorstellungen dem Verständnis näher gebracht werden können, wie oben im Anschluß an v. PFAUNDLER besprochen wurde (S. 252).

Wir haben oben gesehen, daß auf dem Gebiet der Korrelationslehre viel behauptet wurde, was der Kritik nicht standhält. Diese letztere ist nun andererseits in der Entlarvung von „Scheinkorrelationen“ oft etwas zu eifrig ans Werk gegangen. Wenn z. B. SIEMENS (1931), die „Anhäufung körperlicher Anomalien und sog. Degenerationszeichen bei Schwachsinnigen, Haltlosen, Prostituierten und Verbrechern“ im wesentlichen nur als eine Erscheinung sozialer Auslese betrachtet, so ist dieser Standpunkt nach unseren früheren eingehenden Darlegungen (S. 185—205) ebensowenig haltbar wie BOETERS Vermutung, daß die bei amyotrophischer Lateralsklerose wiederholt festgestellten Psychosen als Reaktion der Kranken auf ihr Leiden anzusehen seien. Es handelt sich vielmehr um den Ausdruck der bei erblichen und erbdispositionellen Krankheiten des Nervensystems fast stets nachweisbaren neuropathischen Konstitution; zur Begründung dieser Anschauung im allgemeinen verweise ich auf meine „Erbkrankheiten des Nervensystems“ (S. 26 f.), bezüglich der amyotrophischen Lateralsklerose im besonderen auf CURTIUS und PASS (1941). Auch die von IDELBERGER im Anschluß an CONRAD geäußerte Vermutung, die Korrelation zwischen Klumpfuß und Schwachsinn beruhe auf soziologischen Ausleseerscheinungen, ist durchaus unwahrscheinlich, zum mindesten aber völlig unbewiesen, während die Beziehung zwischen Klumpfuß und anderen Symptomen des Status dysraphicus einerseits, Schwachsinn und sonstigen cerebralen Anlagestörungen andererseits (vgl. hierzu auch S. 155, 200, 204) durch zahlreiche Erfahrungen belegt ist¹. Die früher (S. 197) erwähnte Ablehnung der allbekannten und immer wieder bestätigten Korrelation zwischen Pigmentdegeneration der Retina auf der einen, Taubstummheit und Schwachsinn auf der anderen Seite, konnte als unhaltbar erwiesen werden. Derartige Beispiele ließen sich vermehren. Es ist dem Fortschritt der Konstitutionsforschung ebenso unzutraglich, wenn negative wie wenn positive Behauptungen aufgestellt werden ohne den Versuch, sie durch Beibringung von Zahlenmaterial zu begründen. Man muß sich auch darüber klar sein, daß — wie ROESSLE 1940 richtig hervorhebt — durch unsere übliche Krankheitssystematik nur allzu leicht „die Probleme der pathologischen Korrelationen, der Verwandtschaft der an verschiedene Körperorte gebundenen Krankheiten verschleiert und diesen eine in Wirklichkeit oft nicht vorhandene Realität in konstitutioneller Hinsicht verliehen wird.“

¹ Vgl. CURTIUS 1939, ferner mein Referat zu IDELBERGER: Klin. Wschr. 1940 I, 187.

Technische Hinweise zur Methodik der Korrelationsstatistik sind hier nicht erforderlich. Ich verweise auf die Darstellungen von S. KOLLER, MITTMANN, E. WEBER.

e) Nicht lokalisierbare Eigenschaften der Konstitution.

Früher war schon die Rede von Konstitutionseigenschaften, die allen Zellen des Körpers eigentümlich sind und denen deshalb von manchen Seiten ein ganz besonderer Wert für die Erkennung der Sonderart eines Menschen zugesprochen wurde. Wir erwähnten auch experimentell-genetische und ärztliche Beispiele (S. 17—19). Hierher gehören ferner jene Beispiele von Entwicklungshemmung bzw. Schwächung des Gesamtorganismus, d. h. Konstitutionsverschlechterung infolge von erblichen und exogenen Erkrankungen wie Hämophilie, Albinismus, Skeleterkrankungen (vgl. S. 102—110). Im folgenden soll die Frage der Abwegigkeit der Gesamtkonstitution noch etwas eingehender besprochen werden.

Eine alle Körperzellen betreffende Grundeigenschaft ist ihre **Pigmentierung**, der man deshalb von altersher eine besondere konstitutionelle Bedeutung zugesprochen hat. Die Bedeutung der Komplexion — d. h. des Gesamtpigmentierungszustandes (LEBZELTER) — für die konstitutionelle Sonderart eines Menschen, und zwar vor allem seine Krankheitsanfälligkeit, ist hauptsächlich von BERNH. ASCHNER und in neuerer Zeit von K. KLARE betont worden. Letzterer vertritt die seiner Zeit schon von MORO und KOLB geäußerte Anschauung, daß blonde, blauäugige Kinder, die besonders zur exsudativen Diathese neigen, nur selten bzw. in relativ gutartiger Weise an Lungentuberkulose erkranken. Es wurden u. a. Beziehungen zwischen Pigmentierung und Lebensfähigkeit, Tuberkulose und Krebsdisposition (BEDDOE), Lebensdauer (PFITZNER, PEARSON, REICH), Infektionsresistenz (MACDONALD), Tuberkuloseverlauf (SHRUBSALL) angenommen. LEBZELTER, dessen zusammenfassender Darstellung die vorstehenden Angaben entstammen — dort finden sich auch noch weitere, vorwiegend negative Hinweise — kommt zum Ergebnis, daß „alle bisher veröffentlichten Statistiken einer strengen Kritik nicht standhalten. Die Ursache davon ist die vollkommene Vernachlässigung der anthropologischen Untersuchungen an großen Reihen Gesunder“. Diese Bedenken gelten auch bezüglich einiger oben mitgeteilter Fälle angeblicher Korrelation zwischen Konstitution und Pigmentverhältnissen (S. 289, 291), sowie weiterer Literaturhinweise mit besonderer Berücksichtigung des Auges, die FRANCESCETTI mitteilt (1939, S. 209f.). Auch in der Tierzucht scheinen die Versuche, die konstitutionelle Disposition mit dem Pigment in Beziehung zu setzen, nur teilweise erfolgreich gewesen zu sein (KRALLINGER). So zeigte sich z. B., daß die Mastitisanfälligkeit „bei 500 schwarzbunten Niederungsrindern nicht in Korrelation zu der Größe des Weißanteils bei der Scheckung des Gesamtkörpers, wie auch der Scheckung des Euters steht“. Die erbliche Resistenz der japanischen Tanzmaus gegenüber dem *Bac. piliformis* ist unabhängig von Pigmentierung und Geschlecht (TURPIN). Ebenso wurde in der Schweinezucht festgestellt, „daß die Farbe nicht in irgendeiner Beziehung zu den wirtschaftswichtigen Eigenschaften der Berkshire steht“ (KRALLINGER). Andererseits wird berichtet, daß in Florida der Genuß der Farbwurzel *Lachnanthes* beim weißen Hausschwein, im Gegensatz zum schwarzen Schwein, zum Tode führt. Bei weißscheckigen Rindern treten in der prallen Sonne Ausschläge an den weißen Hautstellen auf, die ebenfalls tödlich sein können (nach REINIG). Weiße Mäuse vertragen Buchweizenfütterung im Dunkeln gut; bei Tageslicht gehen sie dagegen bald zugrunde. In anderen Fällen kann der Pigmentmangel mit einer allgemeinen Entwicklungshemmung verbunden sein (Befunde an der albinotischen Larve von *Triton alpestris* und *Triton vulgaris*,

nach REINIG, daselbst Schrifttum). Demgegenüber konnten allerdings DUNKIN und Mitarbeiter bei albinotischen gegenüber normal pigmentierten Meerschweinchen keinen Unterschied bezüglich Wachstumsgeschwindigkeit, Fruchtbarkeit und Sterblichkeit feststellen und auch NACHTSHEIM will im Gegensatz zu älteren Autoren (ADAMETZ, ESKUCHEN zit. bei NACHTSHEIM 1932) keine Zeichen von Konstitutionsschwäche bei albinotischen und leuzistischen¹ Haustieren anerkennen. So unterscheidet sich z. B. nach seinen Beobachtungen das Albinokaninchen in Lebensdauer Fruchtbarkeit, Sexualtrieb, „Entwicklungsfreudigkeit“, Krankheitsresistenz nicht von gefärbten Tieren. Weitere, meist fragwürdige Angaben über die Konstitutionspathologie des Pigments finden sich bei H. ULLMANN.

Die konstitutionspathologische Bedeutung des *menschlichen Albinismus* ist noch umstritten (MEIROWSKY). Die Albinos zeigen bekanntlich eine starke Lichtüberempfindlichkeit. MANZ berichtet von der Dünne und Transparenz sowie der geringen Resistenz der Albinohaut gegenüber mechanischen und thermischen Einflüssen. Wiederholt weist er auf die allgemeine Schwächlichkeit und Krankheitsanfälligkeit der Albinose hin. Ebenso MANSFELD (zit. bei MANZ), der auch von Wachstumshemmung und Neigung zu Hautausschlägen berichtet. Ähnlich äußert sich ferner LESSER. Aus FREDRICKS, allerdings wenig zahlreichen Beobachtungen geht hervor, daß diese konstitutionelle Minderwertigkeit auch bei Negeralbinos vorkommt (gleichsinnige Angabe von MANZ). „Da die Albinos in der Regel auch körperlich schlecht entwickelt sind, erreichen sie selten ein höheres Lebensalter“ (HELBRON). Die bei LEBZELTER besprochenen Angaben über die konstitutionelle Bedeutung der menschlichen „Pigmentdisharmonien“ zwischen Kopfhaar einerseits, Bart-, Achsel- und Schamhaar andererseits (R. SCHMIDT, W. NEUMANN u. a.) sind recht problematisch. Über die konstitutionellen Besonderheiten der verschiedenen Hautpigmentierungstypen berichten LEBZELTER sowie PINKUS. Bei diesem Autor finden sich auch Angaben über die Lichtdermatosen, bei denen „eine persönliche Eigentümlichkeit des befallenen Menschen“ angenommen werden muß. Eine Reihe weiterer Behauptungen über die angebliche konstitutionelle Bedeutung von Pigmentbesonderheiten werden bereits oben kritisiert (S. 289, 291). Dort erwähnte ich kurz HANHARTS Angabe über angebliche Beziehungen von Rothaarigkeit und psychischer Abwegigkeit. HANHART stützt sich hierbei auf eine Arbeit RITTERS, in der behauptet wird, die Rothaarigkeit sei der Ausdruck einer Eigenart des Gesamtorganismus. RITTER betont aber selbst, daß sich die entsprechenden Angaben des Schrifttums stark widersprechen und weiterhin, daß über eine gesetzmäßige Beziehung zu Veranlagung, Charakter und Krankheitsdispositionen „nur wenig (soll wohl besser heißen: nichts, Ref.) ernstlich Verwertbares“ bekannt sei.

Die Konstitutionspathologie der menschlichen Pigmentierung ist wie man sieht, noch sehr des Ausbaus bedürftig.

Eine von der Konstitution abhängige, den Gesamtorganismus betreffende Erscheinung, die auch gewisse Beziehungen zu dem Pigmenthaushalt besitzt, ist das Altern². Sehr viele Erscheinungen dieses Gebietes gehören zur Pathologie der Blutdrüsen und werden deshalb in den entsprechenden Kapiteln des Handbuchs abgehandelt, so die Pubertas praecox infolge Tumoren der Epiphyse, der Nebennierenrinde oder der Keimdrüsen, sowie die Beziehungen

¹ Leuzismus nennt man Pigmentfreiheit von Haar- bzw. Federkleid bei Pigmentgehalt von Augen, Haut und Schleimhäuten.

² Eine kurze Zusammenfassung der heutigen Alternstheorien hat vor kurzem PETSCHACHER gegeben.

zwischen Altern und Keimdrüseninvolution, zwischen Schilddrüse und Klimakterium usw. Auch diejenigen „involutiven Konstitutionsanomalien“ (JUL. BAUER), die nicht eigentlich endokriner Natur sind, stehen zweifellos mit dem Blutdrüsensystem in einer gewissen Beziehung; bei JUL. BAUER findet sich das ältere Schrifttum über diese Fragen. Es läßt sich aber nicht leugnen, daß Reifung und Altern der Organe unter normalen wie pathologischen Verhältnissen zu einem erheblichen Teil unmittelbar genetisch bedingt sind. Dies zeigen am besten Beobachtungen an eineiigen Zwillingen. So konnten beispielsweise CURTIUS und KORKHAUS 1930 bei EZ eine völlige Gleichartigkeit der Alterserscheinungen (Ergrauen, vollständig gleichartiger Arcus senilis, gleichzeitige Menopause) feststellen, trotzdem die eine Partnerin an einem schweren dekompensierten Mitralvitium litt und die andere kerngesund war. In planmäßig umfassender Weise hat dann A. VOGT seit 1935 Studien über die Alterserscheinungen an den Augen, insbesondere den Linsen, von EZ durchgeführt und zuletzt 1940 in JUSTS Handbuch, sowie in einer Monographie zusammenfassend besprochen. Auch das vorzeitige Ergrauen, der vorzeitige, bis zu einem gewissen Grade

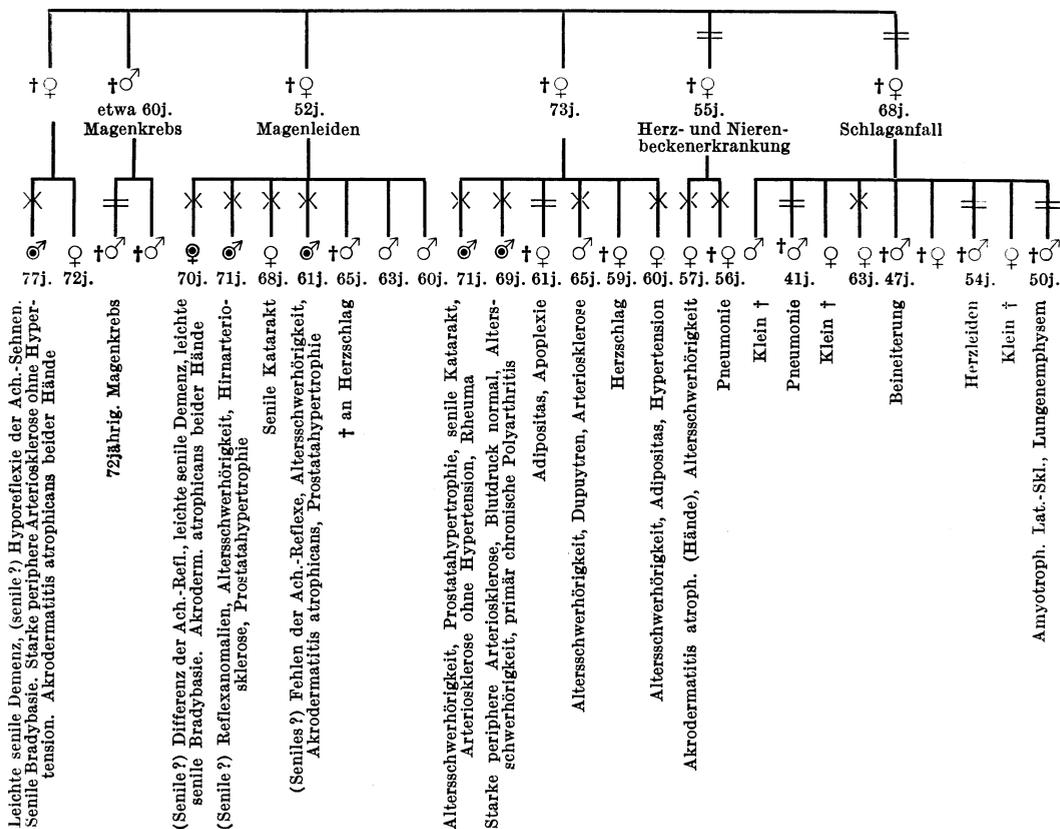


Abb. 201. Stammtafel 291: Familiäre Häufung verschiedenartiger Alterserscheinungen.

¹ Die Stammtafel bildet Nr. 4 der Arbeit von CURTIUS und PASS „Zur Ätiologie der amyotrophischen Lateralsklerose“: Z. Neur. 173 (1941). Dort finden sich genauere Angaben.

physiologisch ja stets vorhandene Haarausfall, die Stärke und Anordnung der Hautfalten, wie selbstverständlich auch alle anderen Involutionvorgänge sind im wesentlichen erbbedingt (A. VOGT). Dies kommt auch in der ausgesprochenen, oft lokalisiert nachweisbaren Erbdisposition zu Involutionkrankheiten (Arterio- und Arteriosklerose, Arthrosen, Otosklerose — vgl. dazu W. ALBRECHT 1940 — Akrodermatitis atrophicans, letzteres nach eigenen Beobachtungen und Angaben des Schrifttums, vgl. GOTTRON) zum Ausdruck.

Eine Familie mit auffallender Häufung seniler Erscheinungen zeigt die obige Stammtafel; sie finden sich bei 10 der 12 selbst untersuchten Vettern und Basen in Form von Akrodermatitis atrophicans, Prostatahypertrophie, Arteriosklerose, Altersschwerhörigkeit sowie neurologischer Befunde, nämlich seniler Demenz, seniler Bradybasie und auffallend zahlreichen Achillesreflexausfällen. Auf dies letztgenannte senile Symptom hat H. SCHLESINGER aufmerksam gemacht. Es ist vielleicht auch kein Zufall, daß beim 34jährigen Sohne der viertletzten verstorbenen Frau in Generation 2 ein Arcus senilis nachweisbar war, der in diesem Alter noch äußerst selten gefunden wird (HESS).

Auch das Altern des Gesamtorganismus und das davon weitgehend mitbedingte Todesalter ist sehr stark von erblichen Faktoren abhängig, wie tierexperimentelle und humangenetische Untersuchungen gleichsinnig ergeben haben. Die neueste Besprechung dieser Dinge findet sich bei T. KEMP. Abnorm frühzeitiges Altern („Senilismus“) tritt in sehr seltenen Fällen unter ausgesprochen pathologischen Erscheinungen als sog. Progerie auf (GILFORD). Es handelt sich um infantile Individuen mit hochgradiger Kachexie, Hautatrophie, völligem Haarmangel, Nageldystrophien, Genitalhypoplasie, Skeletanomalien, sowie etwas vorzeitigem Epiphysenschluß. Autoptisch fand GILFORD bei einem derartigen 18jährig verstorbenen Mann Thymushyperplasie, allgemeine Arteriosklerose, sowie Atrophie und Fibrose einzelner Organe. Auch für diesen Zustand wurden Anomalien verschiedener Blutdrüsen angeschuldigt, während FALTA die Sklerose der Blutdrüsen als Teilerscheinung einer allgemeinen, den ganzen Organismus betreffenden bindegewebigen Sklerose auffaßt. Das neuere, noch immer sehr spärliche Schrifttum findet sich bei SPYROPULOS (1941), sowie GOTTRON (1940), wo auch abortive Fälle des Syndroms besprochen werden.

Am deutlichsten tritt der Allgemeincharakter mancher Konstitutionseigenschaften naturgemäß da in Erscheinung, wo es sich um *rein funktionelle Vorgänge* handelt. Man ist schon lange gewohnt, die **Gesamtleistungsfähigkeit** bei Mensch und Tier (vgl. oben S. 292) als Ausdruck der individuellen Konstitution zu bewerten und liest häufig den Hinweis, daß F. KRAUS geradezu die „Ermüdung als Maß der Konstitution“ bezeichnet habe. Er hat hierin seinen Vorgänger in RUD. VIRCHOW, der sagte: „Konstitution kann in leichter Ermüdbarkeit einer Funktion bestehen“ (nach R. ROESSLE 1937). Diese Fragen hat BRUGSCH zusammenfassend behandelt (1922) und u. a. gezeigt, daß die Schätzung der mechanischen Arbeitsleistung eines Menschen nicht allein auf Grund der Habitusbeurteilung möglich ist, wenn auch, entsprechend den Beobachtungen des täglichen Lebens, Zusammenhänge bestehen. So wächst der maximale Arbeitseffekt mit Körpergröße und Breitenentwicklung des Individuums. Die maximale Muskelleistung geht im allgemeinen der Statur parallel. Bekanntlich ist aber nicht allein die wesentlich erbbedingte Körperbauform sondern auch die Übung für die körperliche Leistungsfähigkeit verantwortlich. Die Übung setzt eine anlagemäßig gegebene Übbarkeit voraus, deren einzelne Voraussetzungen von BRUGSCH eingehend analysiert werden. Es handelt sich um eine besondere Beschaffenheit der Muskulatur — BRUGSCH spricht von „muskelveranlagten“ Menschen —, um das individuelle Verhältnis der Herzmuskulatur zur Skelettmuskulatur, das u. a. im Grade der Frequenzzunahme des Pulses nach Anstrengungen zum Ausdruck kommen soll: je geringer die reaktive

Tachykardie, desto größer erscheint die Übbarkeit. Weiter erwähnt BRUGSCH die Gefäßweite, die für ihn der „wichtigste Maßstab für die Übbarkeit der Muskulatur und damit generell zur konstitutionellen Beurteilung der Leistungsfähigkeit“ ist. Ähnlich ist die Bedeutung einer harmonischen, auf plethysmographischem Wege festzustellenden Blutverteilung. Jugendliche mit angiospastischer Diathese — sowie engem Gefäßsystem und kleinem Herz — erweisen sich nach BRUGSCH als wenig leistungsfähig, ebenso Personen mit arterieller Hypotension, die angeblich auch häufig ein kleines Herz hätten. Schließlich bespricht BRUGSCH dann noch die Bedeutung genügender Atmungsbreite und ausreichenden Hämoglobingehaltes. BRUGSCH ist sich selber darüber im Klaren, daß es sich bei dieser Analyse der individuellen Leistungsfähigkeit an vielen Stellen erst um Ansätze handelt. Manche der von ihm besonders betonten Faktoren, wie das enge Gefäßsystem und das kleine Herz haben sich uns früher als sehr fragwürdig erwiesen (S. 127). Manche der angeführten Korrelationen, so die zwischen Hypotension und kleinem Herzen erscheinen nicht sichergestellt. Angesichts der Schilderung BRUGSCHS, die — in Analogie zu seinen verdienstvollen Studien über die konstitutionelle Unterwertigkeit Schmalbrüstiger — doch offensichtlich besonders die geringere Leistungsfähigkeit der Leptosomen zum Inhalt hat, denkt man unwillkürlich an die sportlichen Hochleistungen mancher derartiger Personen, z. B. auf dem Gebiet der Leichtathletik. Schließlich ist die BRUGSCHSche Darstellung noch in einem Punkte ausbaubedürftig, was der Autor selbst sehr treffend mit den Worten hervorhebt: „Der Wille ist das Königliche an der Leistung“. Da er sich bei seiner Darstellung aber „prinzipiell von der Bewertung psychischer Faktoren freigehalten“ habe, will BRUGSCH die Frage nicht näher erörtern. .

Es scheint nun tatsächlich unmöglich, ein so sehr als Ausdruck der Gesamtperson imponierendes Phänomen wie die Leistungsfähigkeit eines Menschen nur unter somatisch physiologischen und morphologischen Gesichtspunkten zu betrachten. Das ist neuerdings wiederholt betont worden. So erwähnt LOTTIG (zit. bei ANTHONY) die Entstehung von Ermüdung infolge seelischer Erschütterungen. PARADE sowie v. MURALT besprechen die Rolle des Psychischen bei der Entstehung von Ermüdung und Erschöpfung, wobei PARADE besonders darauf hinweist, daß das körperliche Durchhalten des Soldaten ebenso sehr eine Sache des Willens wie der Muskeln sei. Es erscheint einleuchtend, wenn ANTHONY diese Tatsache damit erklärt, daß das Ermüdungsgefühl von verschiedenen Menschen verschieden verarbeitet werde. Sicherlich spielen bei der Entstehung von Ermüdung, Erschöpfung und Schlaf die vegetativen Regulationen (ANTHONY, PARADE, EPPINGER, v. MURALT, W. R. HESS u. a.) eine erheblich größere Rolle als jene mehr lokalistisch gesehenen Momente der eben wiedergegebenen BRUGSCHSchen Zusammenstellung. Das „Ermüdungsgefühl“ zeigt eine Störung des vegetativen Gleichgewichts an (v. MURALT). Die Ermüdung ist ein Problem des vegetativen Nervensystems (PARADE). Es ist deshalb einleuchtend, wenn PARADE auf die frühzeitige Ermüdbarkeit des Sympathicotonikers bzw. Hyperthyreotischen gegenüber der guten sportlichen Eignung des Bradykardikers (d. h. des Vagotonikers) hinweist.

Bezüglich der vegetativen Regulationen während Schlaf- und Wachzustand sei besonders auf W. R. HESS (1925) verwiesen. Die Konstitutionsbiologie des Schlafes ist noch sehr des Ausbaus bedürftig. Durch Zwillingsuntersuchungen scheint immerhin festgestellt worden zu sein, daß die Tonusgestaltung im Schläfe, die Schlafstellung, die Art des Erwachens usw. von erblichen Faktoren stark abhängig sind (Vortragsreferat von H. GEYER 1937; Zahlenangaben fehlen).

Auch manche anderen funktionellen Eigenschaften des Gesamtorganismus sind im wesentlichen konstitutionell bedingt, so z. B. die Akklimatisationsfähigkeit (GROBER) und zwar sind die Individulakonstruktion, insbesondere ihre erbbedingten Anteile sowie Gruppenkonstitutionen (Rassen; vielleicht auch Habitustypen?) von Bedeutung. Hier wie bei zahlreichen anderen Fragen der Gesamtleistungsfähigkeit steht die Konstitutionslehre noch in den ersten Anfängen.

Fragen wir uns beim Abschluß dieses Kapitels noch einmal, *inwieweit es möglich ist, die psycho-physische Gesamtperson auf einen typologischen Nenner zu bringen*, so wie es von verschiedenen Autoren, insbesondere KRETSCHMER und W. JAENSCH in ihren Systemen angestrebt wird. Wir sahen oben (S. 89) daß die KRETSCHMER-Typen nicht allein den Körperbau, sondern auch das seelische Verhalten umfassen: Unter Leptosomen zeigt sich eine besondere Häufung Schizothymen, unter Pyknikern eine Häufung Zykllothymen. Auch der Athletiker besitzt nach KRETSCHMER und ENKES monographisch mitgeteilten Untersuchungen ein besonderes, das sog. „visköse“ Temperament. v. EICKSTEDT sagt von den KRETSCHMER-Typen: „Die lebendige Ganzheit der menschlichen Persönlichkeit mit ihrer auf endokriner Basis entstandenen Verwobenheit von Körper und Seele tritt entscheidend deutlich heraus.“ Die KRETSCHMERSche Schule bezieht auch das vegetative Nervensystem in diese Typologie ein; so sollen nach KURAS Beziehungen zwischen Leptosomie und Vagotonie bzw. zwischen Pyknosomie und Sympathicotonie bestehen. Beides besitzt tatsächlich auf Grund von Erfahrungen der klinischen Konstitutionslehre eine ziemliche Wahrscheinlichkeit, allerdings nur im Sinne einer begrenzten Bevorzugung, einer relativ geringen Korrelation. Ich denke hier an die Beziehungen zwischen Leptosomie und Vagotonie einerseits, Uleuskrankheit andererseits, oder an diejenigen zwischen Pyknosomie und Hyperglykämie bzw. Hypertension (vgl. S. 91, 98).

Auch andere Konstitutionstypologien wie diejenige von STILLER oder die von W. JAENSCH (vgl. hierzu S. 276) streben eine Charakterisierung der Gesamtperson an, insofern sie neben dem Körperbau auch die neurale Erregbarkeit und das charakterologische Verhalten ihres normativen Idealtypen bestimmt charakterisieren.

Derartige Konzeptionen haben zweifellos etwas Verführerisches an sich, soll es doch auf diese Weise gelingen, die ganzen Lebensäußerungen eines Menschen auf eine einheitliche Formel zu bringen. Sicherlich bestehen korrelative Zusammenhänge ganzheitlicher Art, die der Gesamtperson einen gewissen Stempel aufzudrücken vermögen: an dem Typ des schizothymen Leptosomen und des zykllothymen Pyknikers kann kein Erfahrener vorbeisehen, obwohl auch hier zahlreiche „Ausnahmen“ in Kauf genommen werden müssen. Wesentlich problematischer erscheint schon das System JAENSCHS (vgl. dazu MAUZ 1927, SIEBECK 1939, S. 28). Zum mindestens müßte gefordert werden, daß die zahlreichen darin behaupteten Korrelationen statistisch unter Beweis gestellt würden. Die Forschungen von E. R. und W. JAENSCH haben aber zweifellos der Konstitutionsforschung wertvolle Impulse erteilt, vor allem im Sinne einer Belebung des ganzheitlichen Gesichtspunktes und der Einbeziehung sinnesphysiologischer Untersuchungen.

Eine restlose typologische Einordnung des Einzelmenschen in seiner gesamten psycho-physischen Persönlichkeit wird niemals gelingen. „Gefährlich ist hier das Schematisieren, da wir immer auf Mischformen, auf Legierungen stoßen“ (M. KROLL).

Das schematische Einpressen jedes Menschen in ein polares Typensystem ist genau so abwegig wie die oben verschiedentlich gerügte Ausweitung patho-

logischer Konstitutionstypen zu omnipotenten Pandiathesen (vgl. S. 153 sowie die unten auf S. 302 wiedergegebene Bemerkung ROESSLES). Die Fülle der Erscheinungsformen ist auf dem Gebiete des Normalen wie des Krankhaften wesentlich größer, als es nach derartigen unicentrischen Systemen erscheinen könnte. Das Individuum ist der Schnittpunkt zahlreicher, „zufälliger“ Anlagen und Umweltwirkungen. Dieser einmaligen Besonderheit können demnach nur eine „individualbiologische“ bzw. „individualpathologische“ Fragestellung und Methode gerecht werden. Wege und Ziele dieser Forschungsrichtung habe ich 1934 und 1939 eingehend besprochen. Dort wird gezeigt, daß auch typologisch eingestellte Forscher wie BRÜGSCHE zu einer „beinahe erschütternd resignierten Abkehr von der Typenpathologie unserer Konstitutionswissenschaft“ gekommen sind (L. R. GROTE). Auch auf psychologischem, psychopathologischem und kriminalbiologischem Gebiet wird die Ersetzung oder mindestens Ergänzung des bisher geläufigen Typenschematismus durch eine sorgfältige Analyse des Einzelfalles gefordert (A. SCHNEIDER, K. SCHNEIDER, ZURUKZOGU u. a.). L. R. GROTE stellte mit Recht fest, „daß die Konstitutionspathologie kaum erst den Versuch gemacht hat, zu einer Pathologie der Individualität vorzudringen, sondern daß sie eine Systemisierung der Pathologie von Individuen-Gruppen versucht“. Nur eine Verbindung beider Wege, des systematisierenden und des individualisierenden, kann uns dem Ziele einer realen, möglichst fiktionsfreien Ganzheitserfassung des Einzelmenschen näher bringen.

C. Die konstitutionelle Disposition zu Erkrankungen.

Bereits früher wurde der Dispositionsbegriff eingehend begründet (S. 22f.). Es war auch Gelegenheit an zahlreichen Beispielen die außerordentlich große Bedeutung der konstitutionellen, d. h. in der besonderen Artung eines Menschen oder einer Menschengruppe gelegenen Disposition zu den verschiedensten Krankheiten zu zeigen. Ich verweise auf die Kapitel über Organdisposition (S. 159), auf die angeführten Fälle von Systemdisposition (S. 126f.), auf die Zusammenhänge zwischen Körperbau (S. 89f.), sowie Geschlecht, Blutdrüsenkonstellation und Alter und Krankheitsdisposition. Der konstitutionellen Disposition zu Infektionskrankheiten wurde eine eingehende Darstellung gewidmet (S. 255f.), ebenso derjenigen zu Gefäßkrankungen (S. 127f., 136, 222). Verschiedentlich war ferner Gelegenheit, auf Irrwege hinzuweisen, die die ältere Konstitutionsforschung in der Dispositionsfrage besprochen hat (z. B. S. 182, 183, 206, 256).

Diese Beispiele werden genügen, um klare Vorstellungen zu vermitteln. Im übrigen muß auf die speziellen Kapitel dieses Handbuches verwiesen werden, in denen die Dispositionsfrage bei den ätiologischen Erörterungen immer wieder Erwähnung finden wird. Ferner sei auf J. BAUERS „Konstitutionelle Disposition zu inneren Erkrankungen“ aufmerksam gemacht; wenn auch vieles in dem Buch veraltet ist, so enthält es doch noch genug wertvolle Hinweise. Die erbliche Disposition, auch zu exogenen Erkrankungen, findet eine neuzeitliche Darstellung in den einschlägigen Kapiteln des JURSCHEN Handbuches.

Wollte man an dieser Stelle die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten erörtern, so würde das den gebotenen allgemeinen Rahmen weit überschreiten, gibt es doch keine Erkrankung, die nicht besprochen werden müßte, eine Aufgabe, die einer speziellen klinischen Konstitutionspathologie vorbehalten bleiben muß.

D. Methodik der Konstitutionsforschung und Konstitutionsdiagnostik.

Noch heute gilt MARTIUS' Feststellung: „Keineswegs verfügt die klinische Konstitutionsforschung über spezifische, ihr eigentümliche Methoden besonderer Art“. Das Unterscheidende liege vielmehr nur in der „auf ein besonderes Ziel gerichteten Eigenart der Fragestellung.“

Es ist ja selbstverständlich, daß die Erforschung menschlicher Sonderartung, die Normales wie Krankhaftes, Morphologisches wie Funktionelles und Seelisches zu umfassen hat, mit den gleichen Methoden an den Menschen herangehen muß wie Anthropologie, Physiologie, klinische und anatomische Pathologie, Morphologie und Psychologie. Zur Beurteilung des Körperbaus bedienen wir uns der früher eingehend geschilderten anthropologischen Verfahrensweisen, die allerdings ergänzt werden müssen durch Methoden der klinischen Pathologie: z. B. bei der Feststellung von Störungen der Gesamtentwicklung (Infantilismus usw.). Die Erhebung der übrigen konstitutionsbiologisch bzw. -pathologisch wichtigen somatischen Befunde geschieht im Rahmen der klinischen Diagnostik. Das Wichtige ist nur, sich stets bewußt zu bleiben, daß der Gesamtorganismus genügend charakterisiert werden muß. Rein summarische Urteile über die Konstitution eines Menschen sind allerdings stets sehr zweifelhafter Natur. Es gibt keine unbedingt „gute“ und unbedingt „schlechte“ Konstitution. GOLDSCHIEDER (1930) wie GIGON (1923) weisen z. B. mit Recht darauf hin, daß auch kräftige, athletisch gebaute Menschen mangelhafte Abwehrleistung oder Heilungstendenz, allgemein mangelhafte Regulationseinrichtungen besitzen können¹. Unter unseren oben geschilderten Vagotonikern befindet sich auch ein ausgesprochen athletisch gebauter Mann, der mich wegen habitueller Ohnmachtsneigung aufsuchte. CATSCH fand an unserem Beobachtungsgut eine gewisse positive Korrelation zwischen Migräne und athletischem Körperbau. Als „Beispiel von Diskordanz zwischen somatischer und geschlechtlicher Konstitution“ führt L. SEITZ an, daß „ein Athletiker zeugungsunfähig und eine Leptosome Mutter zahlreicher Kinder sein“ kann. Für den Arzt ist „die Erfassung der Konstitution eines gesunden oder eines kranken Menschen als Ganzes eine Unmöglichkeit“ (ROESSLE 1934). MARTIUS zitiert die Sätze BIRCH-HIRSCHFELDS aus dessen „Grundriß der allgemeinen Pathologie“ (1892): „Man kann in diesem Sinne reich ausgestattete und dürftige, kräftige und schwache, reizbare (zur unglücklichen Renaissance dieses Begriffes vgl. S. 254, Ref.) und träge Konstitutionen unterscheiden.“ „Das geht“ — wie MARTIUS treffend bemerkt — „kaum über Hippokrates hinaus.“ Trotzdem wird man bei manchen durchaus abwegig konstituierten Menschen, manchen unserer obigen Fälle² mit Recht von schlechter Gesamtkonstitution sprechen dürfen, wenn man sich nur der Relativität eines derartigen, nur für einzelne Menschen anwendbaren Urteils bewußt bleibt. Ernährungszustand, insbesondere Gestaltung des Fettpolsters, Blutdrüsen-system — Schilddrüse, primäre und sekundäre Geschlechtsmerkmale usw. — Behaarung, Hautbeschaffenheit, Pigmentverhältnisse, Muskulatur, Haltung, Psychomotorik müssen besonders berücksichtigt werden. Für die Konstitutionsbeurteilung sind weiterhin bedeutungsvoll alle Arten von „Degenerationszeichen“ (vgl. S. 185), Systemanomalien bzw. -krankheiten (S. 126) und Organ-

¹ Es ist deshalb auch durchaus abwegig, wenn PLESCH (Münch. med. Wschr. 1930 II, Nr. 49) schreibt: „Ein Bild sagt uns auf einen Blick mehr über Vorfahren und Nachfahren, über die ganze Konstitution, über Temperament usw., als mit 1000 Worten unzulänglich beschrieben werden kann.“

² z. B.: S. 84, 90 (Abb. 59), 102—110, 115—126, 185—196, 225 (Nr. 5), 263 (Abb. 192, Stammtafel 26), 265.

dispositionen (S. 159). Wir haben allerdings gelernt, in der Bewertung von Einzelmerkmalen für die Konstitutionsbeurteilung wesentlich kritischer zu sein als es bis vor kurzem der Fall war. Wenn z. B. J. BAUER bei einem 21jährigen Mädchen mit hysterischer Pseudoappendicitis, später Menarche und hypoplastischem Genitale Varicen als degeneratives Stigma auffaßt, so ist dies zweifellos irrtümlich, da die Varicen lediglich Symptom eines Status varicosus sind (vgl. S. 136) und mit den hypogenital-psychopathischen — wahrscheinlich einigermaßen zusammengehörigen — Störungen nichts zu tun haben (vgl. S. 291). Aus der speziellen Pathologie interessieren weiterhin vor allem solche krankhaften Zustände, die — außer den schon vorgenannten — geeignet sind, das reaktive Gesamtverhalten zu kennzeichnen, wie Stoffwechselstörungen, Allergosen, Zeichen vegetativer Übererregbarkeit (vgl. dazu S. 206f.), angiospastischer Diathese (S. 216) usw.

Anthropologischer und klinischer Status können unter Umständen ergänzt werden durch die verschiedenartigsten *Funktionsproben*, deren Darstellung ebenfalls Sache der klinischen Diagnostik ist. Es sei jedoch nochmals daran erinnert, daß diese Methoden nur eine begrenzte Verwertbarkeit besitzen, wie oben bezüglich der pharmakologischen Prüfung des vegetativen Nervensystems gezeigt wurde; sie wird eingehend geschildert von DRESEL. Bei den außerordentlich vielseitigen Möglichkeiten funktionsdiagnostischer Untersuchungen wird sich im Einzelfalle die Wahl derselben den besonderen Verhältnissen anzupassen haben. Ob man bei der Beurteilung des konstitutionellen Verhaltens mit WACHOLDER der Spirometrie den Vorzug gibt oder ob man mit BICKENBACH und anderen Autoren noch weitere, kompliziertere Methoden anwenden will (vgl. oben S. 88), hängt von der besonderen Fragestellung des Untersuchers ab.

Die bei BORCHARDT (1930, S. 197f.) eingehend besprochenen „Dermoreaktionen“ (SCHULTZ, v. GROER, SCHIFF u. a.), die Aufschlüsse über die individuelle Reaktionsfähigkeit der Haut vermitteln sollen, werden in der Praxis wenig verwandt. Auch die Methode der Cutantestung auf Allergene (Näheres bei BERGER und HANSEN) hat nicht alle in sie gesetzten Erwartungen erfüllt. Manche weiteren konstitutionsdiagnostischen Hinweise finden sich bei TH. FÜRST (1935). Die Versuche, objektiv meßbare Kriterien für die Gesamtleistungsfähigkeit eines Menschen zu gewinnen — „Leistungsindex“ von GUTTMANN, Messung der individuellen Ermüdbarkeit nach W. STRAUSS — haben sich nicht durchsetzen können. Aussichtsreicher dürften schon die heutigen arbeitsphysiologischen Methoden sein (ATZLER, LEHMANN, KNIPPING u. a. zit. bei ANTHONY).

Für morphologische wie funktionelle Merkmale gilt bei der Konstitutionsanalyse die Regel, auch schwache, sonst häufig übersehene Befunde aufmerksam zu vermerken bzw. nach versteckten Befunden zu fahnden, die erst durch Sonderuntersuchungen zutage gefördert werden. Bei Enuretikern, die uns zur konstitutionspathologischen Untersuchung zugeschiedt werden, können wir z. B. ein kleines Steißgrübchen (*Foveola coccygea*), eine sakrale Hypertrichose oder bei der hier stets anzuwendenden Röntgenaufnahme eine Spina bifida occulta bzw. sonstige Entwicklungsstörungen der Lumbosakralgegend, z. B. eine halbseitige Sakralisation des 5. Lendenwirbels feststellen und damit die myelodysplastische Natur des Leidens bzw. zum mindesten die myelodysplastische Komponente nachweisen. Das Vorhandensein habitueller Nasenblutens muß in jedem Falle Anlaß zu einer die gesamte Haut sowie die Schleimhäute umfassende Suche nach Symptomen des Status varicosus sein. Bei auffallend dünnen Waden ist der Achillesreflex zu prüfen um festzustellen, ob es sich nicht, wie öfters in derartigen Fällen, um eine rudimentäre neurale Muskelatrophie handelt. Die häufigen Rudimentärsymptome erblicher Nervenkrankheiten habe ich 1935 in meiner Monographie tabellarisch zusammengestellt. Hier wären

weiter die Eosinophilie bei latenten Allergosen, die isolierte Urobilinurie bei rudimentärem hämolytischem Ikterus und noch zahlreiche anderen einschlägigen Tatsachen zu erwähnen. Von isolierten degenerativen Symptomen als Kennzeichen einer bestimmten Erbveranlagung war schon früher die Rede (S. 185f.). Dort wurde auch gezeigt, daß die Bewertung isolierter Symptome weitgehend abhängig ist von den Befunden bei Blutsverwandten.

Wenn GIGON 1923 feststellt, daß „die Verwertung der Konstitutionszeichen außerordentlich schwer“ sei, so möchte ich glauben, daß es bei genügender Erfahrung meist gelingt, mittels der Kombination personaler (phänotypischer) und transpersonalen (genealogischer) Untersuchung ein klares Bild zu gewinnen. Ob man mit GIGONS Einteilung in obligat und fakultativ konstitutionelle Merkmale viel anfangen kann, möchte ich bezweifeln. Jene sollen „stets eine spezifische qualitative Eigenschaft des Organismus erkennen lassen. Hierher gehören nach GIGON z. B. Hautfarbe, Körperlänge, Wachstum. Fakultativ konstitutionelle Merkmale seien dagegen solche, „die nicht immer, aber in Verbindung mit anderen Erscheinungen als konstitutionelle Merkmale angesehen werden können“ (z. B. angewachsene Ohr läppchen).

Daß der möglichst durch Verwandtenangaben (Eltern!) zu ergänzenden *Vorgeschichte* bei der Konstitutionsanalyse eine besondere Bedeutung zukommt, ist selbstverständlich. Insbesondere die Art der individuellen Entwicklung und Reifung ist festzustellen. Die früheren Erkrankungen müssen in längsschnittmäßiger Betrachtung daraufhin geprüft werden, ob sich Aufschlüsse über die besondere Reaktionsweise des Prüflings (u. a. Frage der Organdisposition) aber auch über entscheidende, peristatisch bedingte Konstitutionsänderungen gewinnen lassen.

Wir haben in der bisherigen Darstellung immer wieder, speziell auf S. 30f., auf die grundlegende Rolle der erblichen Veranlagung für die Konstitutionsgestaltung hinzuweisen gehabt. Es ist deshalb selbstverständlich, daß in der konstitutionsbiologischen und -pathologischen Methodik die *Erbanalyse* eine entscheidende Rolle spielt. Aussprüche von Autoren, die diesen Standpunkt ablehnen (vgl. S. 30), sind uns heute unverständlich. Wir stehen vielmehr auf Grund zahlloser Erfahrungen mit vielen anderen Autoren auf dem Standpunkt, daß da, wo die rein phänotypische Betrachtung der Konstitution versagt, oft die genotypische Konstitutionsanalyse noch sehr aufschlußreich sein kann. Wir haben weiter oben gesehen, daß die Grundlage der phänotypischen Konstitutionsdiagnose und -prognose, die Korrelationslehre, in ihrem gesicherten Besitzstand noch recht dürftig entwickelt ist, und weiterhin, daß sich zahllose der dort beschrittenen Wege als Irrwege herausgestellt haben. In der Vererbung vieler normaler und krankhafter Eigenschaften und Eigenschaftskomplexe (Syndrome) des Menschen haben wir dagegen schon heute recht umfangreiche, wenn auch sicher keineswegs abgeschlossene Kenntnisse. Wir werden deshalb in die Sonderart eines Menschen mit der Kenntnis seiner Erbveranlagung sehr wesentliche Einblicke tun können, wenn wir uns nur stets der peristatischen Modifikabilität sowie der Manifestationsvariabilität bewußt bleiben. Diese Erkenntnis ist in der klinischen Medizin so alt wie der Konstitutionsgedanke. Sie hat nicht nur Geltung für die Forschung sondern auch für die praktische Beurteilung jedes Einzelfalles, die sich ja nicht mit der gewöhnlichen, am fiktiven Einheitsschema „der“ Krankheit orientierten Diagnose begnügen darf, sondern zu einer konstitutionspathologisch (und biographisch) begründeten „Individualdiagnose“ (SIEBECK) ausgebaut werden sollte. Eine solche strebte auch CHARCOT an und war sich dabei der ausschlaggebenden Bedeutung der Erbanalyse bewußt, wie aus seinem folgenden Ausspruch hervorgeht: „Le clinicien n'a entre ses mains qu'une épisode s'il veut se borner à l'étude du malade lui-même

et n'embrasse pas l'histoire de la famille entière.“ Eine Schilderung der erb-biologischen Methoden gehört nicht hierher. Bezüglich der Familienforschung sei auf meine Darstellungen in den „Erbkrankheiten des Nervensystems“ (S. 58f.) sowie in ZELLERS „Handbuch der jugendärztlichen Arbeitsmethoden“ verwiesen. Die einschlägigen statistischen Fragen werden eingehend besprochen in BR. SCHULZ'S „Methodik der medizinischen Erbforschung“. Bezüglich der Zwillingsmethodik verweise ich auf v. VERSCHUER. Die wichtigste Voraussetzung jeder konstitutions- und erbbiologischen Reihenuntersuchung ist, wie SIEMENS 1931 mit Recht scharf betont hat, daß das Urmaterial zuverlässig ist. „Vor allem müssen die Diagnosen stimmen!“ Noch bis vor kurzem begnügten sich viele „Erbforscher“ weitgehend mit Familienanamnesen, die durch Laienaussagen gewonnen worden waren, was naturgemäß ein Unding ist. Das neueste und exakteste einschlägige Beweismaterial über die völlige Wertlosigkeit anamnestisch gewonnener Erblichkeitsangaben ist von FELICITAS ENGEL auf meine Veranlassung an Hand der Zahlen unserer Abteilung veröffentlicht worden (1941). Des weiteren ist SIEMENS durchaus recht zu geben, wenn er schreibt:

„Die erste Forderung, die man an einen Vererbungspathologen (und, wie ergänzt werden darf, einen Konstitutionspathologen) stellen muß, bleibt deshalb die, daß er ein erfahrener und zuverlässiger Kliniker ist.“

Unter einem reinen „Erbarzt“ kann ich mir ebensowenig vorstellen, wie unter einem Spezialisten für „Konstitutionsmedizin“. Der erbpathologisch sowie konstitutionspathologisch Tätige kann unmöglich die gesamte Medizin beherrschen, er kann und muß jedoch auf seinem eigenen Fachgebiet zuhause sein, um diese Kenntnisse der Konstitutions- und Vererbungs-forschung nutzbar zu machen.

Es wird oft behauptet, daß die medizinische Familienforschung vorwiegend Sache des langjährig an einem Orte tätigen praktischen Arztes sei, der Generationen überblicken könne. KLARE¹ meint sogar, daß Erfahrungen solcher Ärzte, „deren Vorfahren bereits am selben Ort Ärzte waren, schlechterdings einmalig und durch keine andere Form wissenschaftlicher Arbeit zu ersetzen“ seien. Im Verlauf 17jähriger intensiver erb- und konstitutionsbiologischer Forschung konnte ich trotz hunderter von Anfragen an Ärzte, Standesämter (ärztliche Todesscheine!) usw. in hunderten von Familien keine Fälle feststellen, wo es gelang, durch generationenmäßige Übertragung ärztlicher Kenntnisse verwertbare genealogische Feststellungen zu machen. Sollte trotzdem hier und da einmal Derartiges möglich sein, so könnte dadurch die erb- und konstitutionsbiologische Forschung im ganzen gesehen nicht nennenswert gefördert werden, und zwar auch deshalb nicht, weil dabei eine einseitige Auslese „interessanter“ Fälle zustande käme, die Gesetzmäßigkeiten vortäuscht, wie sie lediglich auf Grund planmäßiger, unausgelesener, gründlicher Reihenuntersuchungen gewonnen werden können (vgl. auch die früheren Bemerkungen auf S. 4).

Für besonders gefährlich halte ich die immer wieder auftauchende Anschauung, die Konstitutionsdiagnose sei Sache der „Intuition“. So meint R. SCHMIDT, die Konstitutionspathologie sei ein Grenzgebiet zwischen Kunst und Wissenschaft und könne deshalb auch nicht gelehrt werden. W. HUECK anerkennt angesichts der gewaltigen Lücken der heutigen Konstitutionslehre, die auch seiner Ansicht nach nur durch exakte, quantitativ arbeitende Untersuchungen geschlossen werden können, als Kompromißlösung für den heutigen Arzt eine „mehr gefühlsmäßige, besser vielleicht, durch künstlerische Schulung erworbene Fähigkeit

¹ KLARE: Dtsch. med. Wschr. 1943 I, 281.

zum ‚Urteil auf den ersten Blick‘.“ HUECK verhehlt sich jedoch nicht, „mit welcher Fülle von Fehlermöglichkeiten dieses subjektive Urteil behaftet sein wird“. Ihm schwebt hier offenbar fast ausschließlich die Habitusdiagnose im weiteren Sinne vor. Es ist nun wohl an Hand unserer früheren Darstellung klar geworden, daß es auch auf diesem Gebiete gelingt, die Diagnose von Subjektivismus weitgehend freizuhalten, zumal wir in den verschiedenen Indices die Möglichkeit objektiver Nachprüfung der inspektorisch gewonnenen Diagnose besitzen. Die Prima vista-Diagnose erblicher Systemkrankheiten, insbesondere des Skelets, hat mit Intuition nicht das geringste zu tun, sondern beruht auf der möglichst genauen und umfassenden Kenntnis der betreffenden Krankheitsbilder. Diese Kenntnis kann — allerdings nur, wenn dem Betreffenden zahlreiche andere verwandte Syndrome bekannt sind — auch durch Schilderungen und Abbildungen gewonnen werden. Auf diese Weise war es mir z. B. möglich, auf Grund des charakteristischen Habitus Fälle von Dystostosis cleido-cranialis bzw. KLIPPEL-FEIL-Syndrom auf den ersten Blick zu diagnostizieren, obwohl mir die Erkrankungen bisher nur aus dem Schrifttum bekannt waren.

Erst recht nichts Intuitives hat die Feststellung von Organdispositionen an sich. Sie gründet sich auf eine eingehende Kenntnis der einschlägigen pathologischen, insbesondere ätiologischen Tatsachen, wie sie auf S. 159f. ausführlich geschildert wurden, sowie andererseits auf die Erhebung einer genauen Vorgeschichte, eventuell unter Einbeziehung einer Familienuntersuchung, sowie auf einen gründlichen klinischen Status. Angesichts der außerordentlichen Bedeutung, welche die Kenntnis wesentlicher früherer Ereignisse und Befunde für die individuelle Konstitutionsgestaltung besitzt, ist es unter Umständen wichtig, die Anamnese zu objektivieren, wie ich das an anderer Stelle¹ besprochen und beispielsweise bei dem oben (S. 243) eingehend geschilderten Patienten mit sekundärer Konstitutionsumwälzung infolge einer Kriegsverletzung durchgeführt habe². Eine solche Objektivierung wird sich einmal in derartigen, besonders wichtigen Einzelfällen — z. B. auch in Fragen der Begutachtung — empfehlen, des weiteren sollte sie überall da durchgeführt werden, wo größere Reihenuntersuchungen unter klinisch-konstitutionspathologischen Gesichtspunkten durchgeführt werden. Ich verweise beispielsweise auf die Untersuchungen von CURTIUS, SCHLOTTER und SCHOLZ, die bei 101 Tabikern außer einem genauen, auch konstitutionspathologisch-klinischen Status, einer gründlichen Familienuntersuchung und der Erhebung einer genauen Vorgeschichte dieselbe durch Einholung aller verwertbaren früheren Unterlagen, insbesondere Versorgungsakten objektiviert haben. Auf diese Weise können allerdings nicht Massen von Personen in kürzester Zeit konstitutionspathologisch beurteilt werden (vgl. unten DEHOFF), es gelingt auch nicht, wie es ein Erbpathologe von seiner Arbeit schildert — Methode: in 14 Tagen tägliche zweistündige Befragung (!) von 100 Probandinnen — „mit wenig Aufwand von Zeit und Geld“ auszukommen, die gewonnenen Ergebnisse sind jedoch, im Gegensatz zu den eben genannten und zahlreichen anderen Beispielen, einwandfrei.

Womöglich noch unzugänglicher einer intuitiven Schau ist die Feststellung besonderer, konstitutionsdiagnostisch verwendbarer Funktionsweisen. Dem widerspricht es keineswegs, daß gerade auf diesem Gebiet mit einer oft erstaunlichen „künstlerischen“ Freiheit Hypothesen aufgestellt werden, die jeglicher objektiven Unterlage ermangeln. Das ist aber keine Intuition sondern Dilettantismus. Die gleiche Unzweckmäßigkeit subjektivistischer Beurteilungen läßt sich auf dem Gebiet der Degenerationszeichen, der allergischen Diathese, des endo-

¹ Dtsch. med. Wschr. 1935, 495.

² Vgl. auch S. 58, 68.

krinen Systems, der Abwehrreaktionen und gar des Psychischen nachweisen. Wir haben an den verschiedensten einschlägigen Stellen, ferner auch in dem Kapitel über die konstitutionsdiagnostisch und methodisch so besonders wichtigen Korrelationen und bei Besprechung der Ausweitung von Konstitutionstypen Gelegenheit gehabt, auf derartige Irrwege der Konstitutionslehre hinzuweisen und zu fordern, daß schrankenloser Subjektivismus durch exakte, zahlenmäßig nachprüfbare Untersuchungen zu ersetzen sei.

Als Beispiel einer „intuitiv“ arbeitenden Konstitutionsforschung sei noch die Arbeit von ELISABETH DEHOFF über Konstitution und Tuberkulose (1942) genannt, in der es heißt, man müsse „mit feinem Fingerspitzengefühl die Einzelangaben und Merkmale erfassen“, was jedoch nach Ansicht der Autorin nicht sehr schwierig sein kann, denn „wenn man einmal den Blick für die rasche Erfassung der konstitutionellen Momente geschult hat, läßt sich auch mit wenigen Fragen und wenigen Worten im Befundbericht das Konstitutionsbild mit vermerken“. Auf diese Weise will DEHOFF in kürzerer Zeit „mehrere tausend Lungentuberkulose beurteilt“ und unter denselben auch Fälle mit „absolut ungünstiger Konstitution“ herausgefunden haben. Der Wert einer derartigen Feststellung wird allerdings in Frage gestellt, wenn man hört, daß bei „weitaus der Mehrzahl der untersuchten Versicherten“, nämlich bei etwa 80%, „im Konstitutionsbild günstige und ungünstige Faktoren nebeneinander“ gefunden wurden; hierbei bedürfe es demnach „verfeinerter Nachforschungen, und zwar in erster Linie solcher erbbiologischer Art“. Dann gelinge es auch hier „bei einigermaßen intelligenten Kranken, die sich mit Familien-, Sippen und Ahnenforschung in der eigenen Ascendenz (worin die Unterschiede dieser Forschungsmethoden bestehen sollen, wird nicht mitgeteilt, Ref.) beschäftigt haben, genauere Angaben über Erblinie, Krankheitsverlauf bei den Vorfahren zu erhalten und so den voraussichtlich weiteren Ablauf im Verein mit Vorgeschichte, bisherigem Verlauf und klinischem Befund zu bestimmen“. Die rasche, großzügige Festlegung des „Konstitutionsbildes“ bzw. der nach DEHOFF ihm wesentlich zugrunde liegenden Familienanamnese muß entschieden als abwegig bezeichnet werden. Eine eingehendere Kritik dürfte sich unter Hinweis auf die bisherige Darstellung erübrigen. Nur das sei noch gesagt, daß auch ein noch so feines Fingerspitzengefühl nichts nützt, wenn man sich auf einige, meist nur dem Patienten selbst entstammende Laienangaben verläßt. Daß diese Methode vollständig unzureichend ist, wurde schon oben kurz erwähnt unter Hinweis auf die Arbeit F. ENGELS^s (S. 305).

Wir sahen, daß auf allen Gebieten phänotypischer und genotypischer Konstitutionsanalyse „künstlerisch-intuitives“ Vorgehen entbehrlich ist, es sei denn, daß man die ja auch konstitutionsbiologisch bedeutsame Wesensschau des Psychologen hier anführen will, die jedoch nicht mehr in den Rahmen dieser vorwiegend die somatische Konstitutionsanalyse behandelnden Darstellung hineingehört.

Die weitgehendste Ausschaltung subjektivistischer Momente findet sich schließlich in der methodisch einwandfrei durchgeführten *Statistik*, ohne die eine exakte Konstitutionsuntersuchung nicht möglich ist. Insbesondere Variationsstatistik (vgl. S. 25f.), Korrelationsstatistik und Erbstatistik gehören zum unentbehrlichen Rüstzeug der Konstitutionsforschung. Die einschlägigen Methoden werden von KOLLER, MITTMANN, E. WEBER u. a. ausführlich geschildert.

Zusammenfassend läßt sich demnach sagen, daß es, im Gegensatz zur obigen Angabe R. SCHMIDTS, durchaus möglich ist, die in der Konstitutionsforschung angewandten Methoden zu lehren. Dies bezieht sich nicht nur auf unmittelbar greifbare Stoffe wie Anthropometrie, Variationsstatistik, Erbanalyse, sondern auch auf Wissensgut, das nur im klinischen und poliklinischen Unterricht oder noch besser der langfristigen Unterweisung in gemeinsamer ärztlicher Arbeit gewonnen werden kann. Um was es sich hier handelt, hat R. KOCH treffend geschildert:

„Man kann eine Lungentuberkulose nicht nur aus Rasselgeräuschen, Tuberkelbacillen und den anderen Symptomen diagnostizieren, die dem Begriff Lungentuberkulose zugeordnet sind. Derselbe Husten, dieselbe Hiluszeichnung führt uns bei einem Mädchen mit phthisischem Habitus, phthisischer Descendenz (soll heißen Ascendenz, Ref.), das den

¹ Verf. hatte, wie sie mitteilt, „bei dem durch kriegsbedingte Notwendigkeiten erforderlichen Hetztempo der Massenarbeit keine Zeit mehr, das Ausfüllen des Konstitutionsblattes weiter durchzuführen“.

ganzen Tag in einer trüben Hinterhausstube gebückt als Nähern sitzt, zu anderen diagnostischen Schlüssen, als bei einem 40jährigen sonnengebräunten Landwirt. Die diagnostische Ratlosigkeit von Studenten und jungen Ärzten rührt zu einem großen Teil davon her, daß sie in diesen Dingen nicht ausgebildet sind. Sie stehen dann vor ihrer Schallverkürzung über der rechten Spitze und ihrem unreinen Atmen eben da, und es steht nichts in ihren Büchern, das ihnen weiterhelfen könnte. Viele finden dann selbst die Kenntnisse, die sie brauchen; es wäre aber leicht möglich, diesen den Weg zu erleichtern und ihnen jenen zu zeigen.“

Diese Anleitung ist allerdings nicht ganz leicht zu erteilen. Wenn man will, kann man sich, um nichts Wichtiges zu übersehen, an gewisse Schemen halten. So nennt z. B. BRUGSCH als wichtigste Gesichtspunkte der Konstitutionsdiagnose:

1. Die Beurteilung des Habitus und des „inneren Aufbaus (Gewebe, Organe, Organ-systeme)“.
2. Die Beurteilung des Entwicklungszustandes.
3. Die Beurteilung der Reaktionsweise und zwar a) unter dem Gesichtspunkt der individuellen Organisation, d. h. der Zusammenarbeit der Organe bzw. Systeme für das Ganze, b) nach Prüfung der Leistungsfähigkeit, Ermüdung, der Anpassungsfähigkeit, der Reizbarkeit, c) aus Krankheitsbeobachtungen.
4. Die Beurteilung der Erbverhältnisse.
5. Die „Beurteilung der psycho-physischen Reaktion (Personalismus).“

Hier ist etwa das gemeint, was wir oben als individualpathologische Beurteilung geschildert haben (S. 8, 20, 34, 47, 86, 132).

Kürzer ist die Kennzeichnung der Aufgabe der Konstitutionsbeurteilung durch W. PETERS; sie umfaßt: Die Beurteilung des gegenwärtig Gegebenen (diagnostische Beurteilung), die Beurteilung des Kommenden (prognostische Beurteilung) und zur Erfüllung dieser beiden Aufgaben eine Würdigung des Entwicklungsganges der gegenwärtigen Konstitution, d. h. eine genetische oder ätiologische Beurteilung.

Schon HUFELAND gab (1836) brauchbare Anweisungen. Die Diagnostik besteht aus der Erkenntnis der Krankheit und der Erkenntnis des Kranken. Diese, die Charakterisierung des Individuums, umfaßt außer der Kenntnis seiner Konstitution (HUFELAND zählt 12 verschiedene, heute großenteils nicht mehr verwertbare Konstitutionsarten auf) noch diejenige von Abstammung, Geschlecht, Lebensalter, Temperament, Idiosynkrasie, schwachem Teil (dies dürfte unserer Organdisposition entsprechen, Ref.), Gewohnheit, Lebensart und Beschäftigung (zit. nach R. KOCH).

Auch GRIESINGER (1867) verlangt „ein allseitiges Bild der Geschichte einer Individualität zu gewinnen“, und zwar vermittelt der anamnestischen Erfassung der „Gesamtheit der leiblichen und geistigen Antecedentien einer Persönlichkeit.“ Die Erhebung „muß ab ovo, ja schon bei früheren Generationen — Familienanlage — anfangen, die körperliche Entwicklung, den habituellen Gesundheitszustand, die Krankheitsdispositionen und vorgefallenen Erkrankungen genau verfolgen und in gleicher Weise auf psychischem Gebiete das Verhältnis der Anlagen und angeborenen Gemütseigentümlichkeiten, ihre Ausbildung durch Erziehung, die herrschenden Neigungen des Individuums, seine Lebensrichtung und Weltansichten, seine äußeren Schicksale und die Art seines psychischen Verhaltens zu ihnen treu und einsichtig auffassen.“ Wem es um noch genauere Anleitungen zu tun ist, der kann sich an einen der sog. Konstitutionsbogen halten, wie sie z. B. bei BORCHARDT (1930), HANHART¹ und KRETSCHMER (1942) zu finden sind.

Wichtiger als derartige Schemen ist die gründliche klinische Untersuchung und planmäßige Anamneseerhebung an Hand eines feststehenden, wenn auch individuell zu variierenden Planes. Nur dadurch, daß wir seit 1934 nach derart einheitlichen Gesichtspunkten alle Personen intern, neurologisch, psychisch,

¹ In R. MARTINS Lehrbuch der Anthropologie, 2. Aufl., Bd. 1. 1928.

konstitutions- und rassenbiologisch untersuchen, war es möglich, ein großes, ohne unerlaubte Auslese gewonnenes Beobachtungsgut nach exakten statistischen Gesichtspunkten zu beobachten und dabei zu objektiven, zahlenmäßig sichergestellten Ergebnissen zu gelangen (CURTIUS-SCHLOTTER-SCHOLZ, CATSCH, KAUFMANN, HAAS).

Beim Bestreben, einen Menschen konstitutionsbiologisch einzuordnen, bieten sich zahlreiche Benennungen an. Es ist deshalb wichtig, ergänzend noch einiges über die *konstitutionstypologische Terminologie* bzw. die ihr zugrunde liegenden Begriffe zu sagen.

Auf die vielen, zum Teil noch stark umstrittenen charakterologischen und psychopathologischen Typenbezeichnungen kann hier nicht eingegangen werden.

Zunächst ist festzustellen, daß manche konstitutionstypologischen Benennungen stellenweise in unrichtiger oder zumindest in so ungenauer Weise gebraucht werden, daß größte Verwirrung unvermeidlich ist. Unzutreffend ist z. B. die Angabe W. HUECKs, daß Habitus athleticus und Arthritismus identisch seien. Eine Körperform deckt sich ja überhaupt niemals mit einem Morbiditätskreise, wie ihn der Arthritismus (vgl. S. 247) darstellt. Wohl können aber gewisse Häufigkeitsbeziehungen bestehen, die beim Arthritismus jedoch nicht den athletischen sondern den pyknischen Habitus betreffen, der tatsächlich auch bei HUECK als athletischer Habitus geschildert wird. Recht irreführend ist es auch, wenn MORAWITZ (1926) dem Arthritiker einen „vegetativen Habitus“ zuspricht; es müßte dann ausdrücklich vermerkt werden, daß hier keine besondere Alteration des vegetativen Nervensystems gemeint ist. Zu zahllosen Verwechslungen muß es Anlaß geben, wenn D. JAHN eine „psychasthenische Konstitution“ aufstellt (1934), die ausdrücklich als seelisch *und* körperlich stigmatisiert bezeichnet wird und deren Träger zwar meist Leptosome aber auch Pykniker sein sollen. „Wir sprechen von Asthenie im klinischen Sinne und bezeichnen damit die Schwäche oder die Zustände der Erschöpfung, über die der Patient klagt“ (vgl. auch S. 87). Abgesehen von der hier zu beobachtenden Preisgabe des gesicherten Erfahrungsschatzes der anthropologischen Konstitutionslehre erregt vor allem die Kennzeichnung des subjektiven Erschöpfungsgefühls als hauptsächlichsten Konstitutionsindicators ernste Bedenken, da wir doch wissen, daß dies Gefühl weitgehend psychogener Natur sein kann (vgl. dazu S. 299). Die Diagnose einer „psychasthenischen Konstitution“ im Sinne einer somatopsychischen Einheit kann demnach nicht empfohlen werden, abgesehen davon, daß das Wort Psychasthenie seit JANET für Zustände reiner „Nervosität“ reserviert ist (vgl. I. H. SCHULTZ 1928, E. BRAUN). Es zeigte sich überdies (vgl. S. 88), daß die *physiologisch-chemischen Grundlagen* der JAHNSchen Konstitution noch nicht genügend gesichert sind.

Es gibt nun eine ganze Reihe sog. Konstitutionen, wo dies letztgenannte Moment in noch wesentlich höherem Maße zutrifft. Dies gilt z. B. für die immer noch erwähnte Lithämie von RACHFORD und MURCHISON (zit. nach v. PFAUNDLER 1940), für die sich nach KERN, ORGLER, NIEMANN, UFFENHEIMER keine Anhaltspunkte im Sinne eines gestörten Harnsäurestoffwechsels ergeben haben (zit. nach LEDEBERER S. 93), ferner für die sog. Bradytrophie BOUCHARDS (vgl. S. 245) sowie die sog. alkalöse und acidöse Konstitution von KATASE, deren Identifizierung mit dem pyknischen bzw. leptosomen Habitus von HANHART mit Recht angezweifelt wird. Auch die meisten anderen physiologisch-chemischen Konstitutionskonstruktionen sind nicht haltbar wie die sog. Oxypathie STOELTZNERS (v. PFAUNDLER, zit. nach HART 1922). Auch die sog. Xanthoma- bzw. Lipoiddiathese (vgl. HART 1922, S. 315) sowie die kalziprive Konstitution

SCHLOSSMANN und ECKSTEINs bedürfen wohl noch genauerer Begründung. Die letztgenannte Veranlagung soll das Substrat der Rachitidiathese darstellen, während nach neueren Angaben (ROMINGER 1942) der Calciumgehalt des Serums bei unkomplizierter Rachitis als normal oder sogar leicht erhöht angegeben wird. Für die Annahme einer besonderen „kolloidoklasischen Diathese“ (JOLTRAIN) als Grundlage allergischer Zustände, die Beziehungen zu peripheren Gefäßstörungen und zur Hypophyse haben soll, besteht keine Notwendigkeit, da die theoretische Begründung nicht überzeugt und der Begriff der eindeutigen, klinisch und erbbiologisch wohl umschriebenen allergischen Diathese vollauf genügt. Die sog. „hydropische Konstitution“ CZERNYs (vgl. J. BAUER 1921, S. 62) hat sich nach v. PFAUNDLER (1940) objektiv nicht verifizieren lassen. Wohl gibt es eine erbliche, als „Trophoneurose“ aufzufassende Ödemkrankheit (MILROYs Krankheit, interessante Familienbeobachtungen stammen u. a. von NONNE, G. BRANDT sowie LYON), die jedoch nicht mit der supponierten unklaren konstitutionellen Ödemneigung zusammenhängt, sondern „ein scharf umschriebenes Krankheitsbild darstellt“ (CASSIRER und HIRSCHFELD S. 394, daselbst auch weiteres Schrifttum). Es handelt sich offensichtlich um die Wirkung eines bestimmten monomeren pathologischen Gens. Auch die konstitutionelle Hydrolabilität LEDERERS und die sog. dysosmotische oder Salzdiathese von LESAGE beruhen wohl mehr auf hypothetischen Spekulationen als auf tatsächlichen Beobachtungen. Zustände, die als „pastöser Habitus, Status lymphaticus oder lymphatische Konstitution“ bezeichnet werden, faßt A. CZERNY (1910) lediglich als Teilerscheinungen seiner exsudativen Diathese auf. Entsprechende Beziehungen nimmt auch W. ALBRECHT neuerdings (1940) an, wenn er feststellt, daß „Individuen mit großer Mandel fast ausnahmslos eine ausgesprochene Verkürzung der Blasenzeit, als Ausdruck einer pastösen Veranlagung des Gesamtorganismus“ zeigen. Diese Personen seien Träger der „lymphatischen Diathese“. Von der Problematik des Lymphatismusbegriffs war schon oben die Rede (S. 152f.). Vergleicht man die Angaben verschiedener Autoren über das, was sie unter Lymphatismus verstehen, so ergeben sich oft erstaunliche Widersprüche und Unklarheiten. Recht zweifelhaft ist auch die Identifizierung von Lymphatismus und „katarrhalischer Diathese“ (STICKER). Unter Berücksichtigung dieser und der früher erwähnten Tatsachen wird man sich unbedenklich W. HUECK anschließen können, wenn er schreibt, daß „der Status lymphaticus heute nur in den seltensten Fällen als Ausdruck einer krankhaften Körperverfassung angesprochen werden“ dürfe (1937).

Damit sind wir zu der Gruppe von Konstitutionsbegriffen gekommen, die auf *pathologisch-anatomischer Grundlage* errichtet wurden. Ganz irreführend ist der Name der von KEHRER (1936) erwähnten „Diathèse aneurysmatique der Franzosen“, die der Disposition zu Claudicatio intermittens und Angina pectoris zugrunde liegen soll, da diese Erkrankungen ja keinerlei Beziehungen zur Aneurysmenbildung, wohl aber zu der wohl umschriebenen Gruppe der angiospastischen Diathese besitzen (vgl. S. 216). Die sog. „Bindegewebsdiathese“ BARTELS und WIESELS, die das histologische Substrat des Lymphatismus darstellen sollte, ist von HART auf Grund umfangreicher Nachprüfungen einer eingehenden Kritik unterzogen worden (1923, S. 61), die sinngemäß auch auf die ältere Anschauung französischer Autoren über eine besondere Diathèse fibreuse (BAZIN, HUCHARD, CAZALIS, zit. nach HART, HANOT, zit. nach STANDENATH) Anwendung finden darf. Die Fragwürdigkeit des sog. Status thymicolymphaticus wurde oben eingehend besprochen. Recht verwirrend sind die Syllogismen um die sog. „hypoplastische Konstitution“. Die Unhaltbarkeit des zu einer uferlosen Pandiathese ausgeweiteten Konstitutionstyps von BARTEL wurde oben eingehend dargelegt (S. 153). HUECK bezeichnet als hypoplastische Kon-

stitution die ja tatsächlich nicht seltene Kombination von Asthenie und Genitalhypoplasie (vgl. S. 102), der er aber noch eine Hypoplasie des Gefäßsystems subsummiert, deren Problematik ebenfalls früher besprochen wurde (S. 127). Die von HUECK aufgeführte Trias entspricht der alten „chlorotischen Konstitution“ VIRCHOWS, was auch darin zum Ausdruck kommt, daß HUECK von einer Disposition zur Chlorose spricht. Der Begriff der „chlorotischen Konstitution“ hat jedoch, wie HART (1923) eingehend zeigte, „wohl fast allen Wert verloren“. FINKELSTEIN wieder nennt untergewichtige, zurückgebliebene Kinder Hypoplastiker. Es dürfte wohl am zweckmäßigsten sein, derartige Kinder bzw. Jugendliche in die oben eingehend besprochene Gruppe des Infantilismus einzureihen (S. 115). Wenn auch kein Zweifel darüber besteht, daß manche Menschen eine gewisse Dürrigkeit der Gesamtentwicklung zeigen (vgl. unser auf S. 84 gegebenes Beispiel), so scheint es demnach doch zweckmäßig, den Gebrauch des recht vieldeutigen und schwer zu umreißenen Hypoplasiebegriffs möglichst einzuschränken zugunsten klarerer Bezeichnungen, wie z. B. Asthenie, Infantilismus, Hypogonitismus. Von pathologisch-anatomischen Untersuchungen gehen ferner die sog. carcinomatöse und die skrofulöse Konstitution BENEKES aus, deren Kritik sich bereits bei MARTIUS findet (1914), während J. BAUER merkwürdigerweise 1921 noch an der carcinomatösen Konstitution festhalten will.

Morphologisch orientiert sind schließlich auch manche Konstitutionsbenennungen, die das *entwicklungsgeschichtliche Prinzip* in den Vordergrund rücken. Aus unserer früheren Kritik der Keimblatttheorien (S. 154) geht schon hervor, daß wir Begriffen wie dem des sog. „unspezifischen neuroektodermalen Reaktionstypus“ (SCHALTENBRAND) oder der sog. „ektodermal minderwertigen capillarstigmatisierten Konstitution“ (W. JAENSCH) zurückhaltend gegenüberstehen. Dazu kommt im besonderen, daß SCHALTENBRANDS Analogisierung zwischen polysklerotischen Entmarkungsherden des Zentralnervensystems und manchen herdförmigen Hauterkrankungen durchaus hypothetischen Charakter trägt bzw., daß die Anschauungen JAENSCHS über die konstitutionsdiagnostische Bewertung der Capillarmikroskopie ernster Kritik begeben sind (vgl. S. 230).

Auch die neuerdings wieder empfohlene Einteilung STANDENATHS in Normo-, Hypo- und Hypermesenchymatiker beruht auf objektiv ungestützten Hypothesen.

Die carcinomatöse, skrofulöse, ferner die vorgenannte chlorotische Konstitution gehören zu einer konstitutionstypologischen *Gruppe, die von Krankheitsbezeichnungen ausgeht*. Hier sind ferner zu nennen die alten Namen der apoplektischen Konstitution, der „tuberkulösen“ Konstitution (FERVERS zählt sie zu den „festgefühten Vorstellungsgebilden“ des Arztes), die „akromegaloide“, „hämolytische“ (GÄNSSLEN), „neurofibromatöse“ (H. BLOTEVOGEL) und manche anderen „Konstitutionen“.

Gegen eine derartige Konstitutionstypisierung sind mit Recht wiederholt Bedenken laut geworden. Sie gründen sich u. a. darauf, daß die behaupteten Beziehungen zwischen Konstitutions- (insbesondere Habitus-) Typen und Krankheit häufig gar nicht bewiesen sind, und nicht in der Terminologie vorweggenommen werden dürfen. Weiterhin ist ja gar nicht gesagt, daß gerade der Habitus und nicht andere Konstitutionsmerkmale dispositionell bedeutungsvoll sind, wie es z. B. DIEHL und v. VERSCHUER (allerdings im Gegensatz zu anderen Autoren vgl. S. 95) bezüglich der Beziehung Leptosomie/Tuberkulose annehmen. Unzutreffend ist ferner die Annahme, daß die krankhafte Ausprägung des Organismus öfters schon in der prämorbidem Zeit gewissermaßen angedeutet vorhanden sei, was z. B. in dem Namen der „akromegaloiden Konstitution“ zum Ausdruck kommen soll (vgl. dazu S. 111 f.).

Wenn GÄNSSLEN an Stelle des Namens hämolytische Anämie bzw. hämolytischer Ikterus denjenigen der „hämolytischen Konstitution“ einführt, um „damit den weiten Spielraum abzustecken, innerhalb dessen sich die Krankheit äußern kann“ (d. h. nicht nur im Ikterus, nicht nur in Hämolyse usw.), so können wir ihm hierin nicht folgen. Die ungeheure Variabilität, die GÄNSSLEN besonders betont, ist doch bei Erbkrankheiten eine ganz allgemeine Erscheinung, man denke nur an die zahlreichen Rudimentärsymptome und Varianten neurologischer Heredegenerationen. Trotzdem ist noch niemals der Vorschlag gemacht worden von „spastischer Spinalparalyse“- oder von „Muskeldystrophie“- oder von „WILSON“-Konstitution zu sprechen, trotzdem es sich etwa bei der letztgenannten Erkrankung um ein den Gesamtorganismus stärkstens alterierendes Leiden handelt. Das gleiche gilt von funktionellen Erbkrankheiten wie z. B. dem Diabetes insipidus. Man müßte ja sonst schließlich jeder Krankheit oder mindestens jeder Erbkrankheit ihre eigene „Konstitution“ zubilligen und käme damit schließlich zu Gebilden wie der „skorbutischen Diathese“ (L. F. MEYER), d. h. weit ab von dem, was Konstitution bedeutet, nämlich die Sonderartung eines Menschen. Dazu kommt, daß viele Krankheiten oder Anomalien, die GÄNSSLEN seiner „hämolytischen Konstitution“ einordnet, wohl nur als zufällige Akzidentien (z. B. Otitis media) bzw. höchstens als Ausdruck einer allgemein degenerativen Veranlagung anzusehen sind (z. B. Muskeldystrophie, Brachydaktylie), falls sie nicht einfach auf besonderen Kreuzungsverhältnissen, Herausmendeln, Inzucht (Schwaben!) usw. beruhen. Jedenfalls können diese Kombinationen nicht als charakteristisch für die „hämolytische Konstitution“ angesehen werden, es sei denn, daß die Zusammenhänge auf exakt-korrelationsstatistischem Wege bewiesen würden. Wenn GÄNSSLEN meint, es gebe „kaum eine Konstitutionskrankheit“, „die eine derartige Fülle solcher Kombinationen aufweist“ wie die hämolytische Anämie, so dürfte dies kaum zutreffen. Ich verweise nur auf Neurofibromatose und Status dysraphicus.

Die Bemühungen, bestimmten Erbkrankheiten einen besonderen, ihnen eigentümlichen Konstitutionskreis zuzuordnen, sind allgemein von fragwürdigen Erfolgen belohnt worden. So zeigen beispielsweise die stark abweichenden Anschauungen verschiedener Autoren über den charakteristischen Habitus (vgl. HAAG 1937) bzw. die typische Charakterstruktur¹ des Allergikers, sowie der statistische Nachweis von CATSCH, daß die Körperbauverteilung unter Allergikern von derjenigen der Durchschnittsbevölkerung nicht abweicht, deutlich, daß man wohl von der klinisch und erbbiologisch klar begrenzten allergischen Diathese, nicht aber von einer besonderen allergischen Konstitution zu sprechen berechtigt ist, wie sie z. B. ROST und MARCHIONINI an Hand eines viel zu kleinen Beobachtungsgutes aufstellen wollten.

Es empfiehlt sich ganz allgemein, mit der Aufstellung bzw. Verwendung von „Konstitutionen“ äußerst zurückhaltend zu sein und sich mit den bewährten, wenig präjudizierenden, dafür aber klaren Begriffen zu begnügen. Klare, monomere Erbkrankheiten sind als solche zu bezeichnen. Will man zum Ausdruck bringen, daß sie ihren Träger nicht nur lokal (wie z. B. eine isolierte Hexadaktylie oder eine isolierte Hasenscharte) sondern allgemein abstempeln, wie z. B. ein schwerer Status dysraphicus (Beispiel S. 196) oder ein ausgedehnter Status varicosus (Beispiele S. 132—139), so kommt dies im Worte „Status“ gut zum Ausdruck. Ein Status varicosus bedeutet eben mehr als ein völlig isolierter kleiner Varixknoten, ein schwerer Status dysraphicus mehr als eine isolierte Spina bifida occulta des ersten Sakralwirbels, die sich bei fast 20% aller Menschen findet. Das Wort Status ist besonders da am Platze, wo es sich, wie beim Status varicosus, um eine eindeutige Systemkrankheit, oder, wie beim Status dysraphicus, um ein Syndrom von Merkmalen handelt, die auf eine einheitliche Grundstörung, hier eine solche des Medullarrohr- und des ihm koordinierten Wirbelsäulenverschlusses zurückzuführen sind. Derartige Erscheinungskomplexe können, wie gesagt, die Beschaffenheit ihrer Träger maßgebend beeinflussen. Dennoch ist es unzumutbar, von variköser oder dysraphischer Konstitution zu sprechen, weil das Wort Konstitution eben mehr und anderes bedeutet: Konstitution heißt die besondere Artung einer Person oder einer Personengruppe

¹ Vgl. HANSEN: In „Allergie“, S. 564. Leipzig 1940.

(vgl. S. 21). Diese Artung ist stets ein komplexes Gebilde aus erblichen Faktoren (die im Sinne der Bastardierung und Panmixie in sich sehr heterogener Natur sind) und Umweltfaktoren; sie umfaßt die morphologischen, funktionellen und psychischen Charakteristika des Betreffenden. All dies kann aber unmöglich durch ein einziges, wenn auch noch so ausgedehntes Syndrom bestimmt sein. Die Konstitution ist vielmehr stets nur auf mehrdimensional individualisierendem Wege zu charakterisieren (vgl. S. 7/8). Wenn dies im alltäglichen Kurzverfahren häufig unterlassen wird, so darf man aus dieser praktischen Notwendigkeit doch keine allgemeine Tugend machen.

Schließlich sind auch auf *funktionellem Gebiet* manche Konstitutionstypen aufgestellt worden, deren Existenz unbewiesen und ziemlich unwahrscheinlich ist, wie die sog. „reizbare Konstitution“ BORCHARDTS (vgl. S. 254). Auch der sog. „iktaffine Konstitutionskreis“ von MAUZ, der eine allgemeine Krampfkongstitution bezeichnen soll und dem der Autor die beiden Untergruppen der „enechetischen Konstitution“ und der „kombinierten Defektkongstitutionen“ unterordnet, ist von der Kritik abgelehnt worden¹. Daß man in Epileptikerfamilien eine überdurchschnittliche Zahl verschiedenartigster Abwegigkeiten findet, ist sicher zuzugeben (vgl. oben S. 196/197). Die Aufstellung einer besonderen „kombinierten Defektkongstitution“ ist aber dennoch unnötig, zumal sie nichts anderes umfaßt, als was in JUL. BAUERS vielumstrittenem „Status degenerativus“ bzw. in dem alten, wohl begründeten Begriff der neuropathischen Konstitution (vgl. S. 279) schon enthalten wäre. Auch viele andere Namen können ohne weiteres entbehrt werden, da sie sich völlig mit altbekannten Begriffen decken. Dies gilt z. B. für die eosinophile (STÄUBLI, vgl. S. 235), die der allergischen Diathese entspricht, die „neuro-psychasthenische Diathese“ (HOFMEIER), die in keiner Weise von der altbekannten neuropsychopathischen Konstitution abweicht, die oben eingehend besprochen wurde. Auch die Begriffe der „anatomischen Konstitution“ (GANTER), der „leiomyotonischen Diathese“ (W. BERGER), bzw. der „spastischen Konstitution“ (KAUFMANN), die eine Neigung der glatten Muskulatur zur Spasmenbildung anzeigen sollen, sind überflüssig angesichts der vorhandenen Begriffe der Vagotonie bzw. der umfassenderen vegetativen Labilität und der angiospastischen Diathese². In diesen Rahmen bzw. den der verwandten allergischen Diathese läßt sich auch ohne weiteres die Veranlagung zur Migräne einfügen, für welche FLATAU eine von J. BAUER mit Recht als „wenig klar“ bezeichnete „angeborene neurotoxische Diathese“ verantwortlich machen wollte. Im übrigen stellt auch die Migräne ein Beispiel dafür dar, daß die Bestrebungen eine besondere „Migränekongstitution“ aufzustellen, mißglückt sind (KÄMMERER, H. RICHTER).

Zusammenfassend dürfte somit klar geworden sein, daß zahlreiche Konstitutionstypisierungen überflüssig oder aber so ungenau und fragwürdig sind, daß die entsprechenden Benennungen im Interesse möglicher Übersichtlichkeit und Klarheit am besten ganz ausgeschaltet werden. Weiter hat sich gezeigt, daß es unzweckmäßig ist, die Konstitutionstypisierung an Krankheitsbildern zu orientieren bzw. zu erwarten, daß einer polysymptomatischen Erbkrankheit auch stets eine bestimmte, charakteristische „Konstitution“ entsprechen müsse. Bei der konstitutionsbiologischen Einordnung eines Menschen wird man zweckmäßigerweise auf dem Wege schlichter, mehrdimensionaler Beschreibung den morphologischen und möglichst auch den funktionellen und charakterologischen

¹ PANSE: In Handbuch der Erbbiologie, Bd. V/2, S. 1129. — POHLISCH: In GÜTT'S Handbuch der Erbkrankheiten, Bd. 3, S. 181. — CONRAD: In Handbuch der Erbbiologie, Bd. V/2, S. 1011. Vgl. hierzu auch S. 185, Anm. 1.

² Der letzteren ist wohl auch der recht vieldeutige Begriff der „erethischen Konstitution“ (STAEHELIN: Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. II/2, S. 1652) einzuordnen.

Typus bestimmen, um dann weitere wesentliche Besonderheiten, wie etwa eine vorhandene Erbkrankheit, besonders zu registrieren. Das Bestreben, alle individuellen Merkmale stets einheitlich einer bestimmten Konstitution unterzuordnen, wird sich dagegen häufig nicht verwirklichen lassen, es sei denn auf Kosten eines starr dogmatischen Schematismus, der gerade da vermieden werden sollte, wo man bestrebt ist, das Persönliche und Besondere eines Menschen zu erfassen, d. h. auf dem Gebiete der Konstitutionslehre.

Zum Schluß dieses Kapitels sei noch mit einigen Worten die *praktische Bedeutung der Konstitutionsdiagnose* belegt. Welche Rolle die Konstitutionsanalyse bei der Krankheitsbeurteilung spielt, kann nicht eingehend erörtert werden; ich verweise nur auf entsprechende Erfahrungen aus dem Gebiet der endogenen Psychosen (KRETSCHMER, MAUZ u. a.) und der Tuberkulose (KLARE, ICKERT und BENZE u. a.).

Nicht allzu selten ist die Konstitutionsdiagnose, d. h. die Erkennung der Tatsache, daß die Lebensäußerungen des Untersuchten Ausdruck einer besonderen, meist erblichen Reaktionsform sind, für die praktische Beurteilung des Einzelfalles von entscheidender Bedeutung. Ich verweise auf den oben eingehend geschilderten Fall G. (S. 213), der auf Grund verschiedener falscher Diagnosen jahrelang zu seinem und der Volksgemeinschaft Nachteil der Arbeit ferngehalten und mit Kuren traktiert wurde, obgleich es sich nur um einen asthenisch-schizoiden Vagotoniker, d. h. den Vertreter einer Normvariante, aber keinen Kranken handelt. Der Mann steht auf meine Veranlassung jetzt seit Jahren im Beruf und fühlt sich dabei wohler als vorher. Dem konstitutionspathologisch Geschulten gelingt es nicht selten, „auf Anhieb“ eine Fehldiagnose zu korrigieren. So wurde mir vor Jahren zur Zeit meiner Tätigkeit an einer Nervenklinik von fach-internistischer Seite ein Patient mit der Diagnose „Sexualneurose“ zugeführt, bei dem das auffallend breite Becken auf eine organische Störung der Sexualkonstitution hinwies; die Testikel waren ausgesprochen hypoplastisch, der Patient vollständig unneurotisch.

Die Bedeutung der Konstitutionsbestimmung für die Eignungsprüfung zu Beruf (vgl. die eingehenden Angaben der FÜRST 1940), Sport (vgl. oben S. 6), Militärdienst (GERLACH, GIGON) ist allgemein anerkannt.

Noch sehr wenig verbreitet ist dagegen die Erkenntnis von der Wichtigkeit konstitutions- und erbbiologischer Feststellungen bei der Begutachtung, die ich anderwärts eingehend besprochen habe¹. Auch J. BAUER (1930) hat sich im Gegensatz zu RIESES nicht haltbaren Einwendungen für die Heranziehung konstitutionspathologischer Gesichtspunkte bei der Begutachtung ausgesprochen.

E. Konstitutionstherapie.

In der Frage der therapeutischen Beeinflussung der Konstitution stehen sich zwei polar entgegengesetzte Anschauungen gegenüber: die einen sagen, Konstitution sei das unabwendbar gegebene Schicksal des Individuums und ziehen daraus die Nutzenanwendung für die Therapie überhaupt:

„Die Konstitution, die den Grad und die qualitative Reaktionsfähigkeit der Zelle bestimmt, bleibt immer die Grenze für die Therapie, über die hinaus eine Einwirkung unmöglich ist“ (GROTE 1921).

Andere wieder betonen, jede Therapie sei letzten Endes Konstitutionstherapie. WUNDERLICH spricht 1860 in seinem programmatischen Aufsatz „über die Notwendigkeit einer exakteren Beachtung der Gesamtkonstitution

¹ Der Erbarzt, 1934, S. 51; Dtsch. med. Wschr. 1938 II, 1433.

bei der Beurteilung und Behandlung der Kranken“ von der „Einsicht, daß die Regulierung der Gesamtverhältnisse des Organismus, die Ermäßigung des Fiebers, die Beruhigung des Nervensystems, die Förderung der Ernährung und des allgemeinen Umsatzes auch da noch umfassende Hilfsquellen eröffnet, wo jede direkte Einwirkung auf die örtliche Störung eine Unmöglichkeit ist“. ZIEMSEN schrieb in diesem Zusammenhang:

„Es wäre ein großer Fehler, über den greifbaren Erfolgen einer Lokalbehandlung die Regelung des gesamten Verhaltens des Kranken, die möglichen Einwirkungen auf die Konstitution zu vergessen, welche bei jeder tieferen Erkrankung wichtige, bei sehr vielen die einzigen Anhaltspunkte gewährt¹.“

Beide Anschauungen enthalten etwas Richtiges. Unbeeinflußbar ist tatsächlich der genetisch bestimmte Kernbestand der Erbkonstitution, was natürlich durchaus nicht bedeutet, daß keine erbliche Abwegigkeit oder Krankheit der Behandlung zugänglich sei, da ja immer nur die Reaktionsweise, nicht die stets auch von Umweltfaktoren mitbestimmte phänotypische Krankheit, vererbt wird. Man braucht nur an die einer Heilung gleichkommenden Erfolge in der Therapie des angeborenen (oft erblichen) Stars oder des angeborenen Hüftverrenkung zu erinnern. Die letzteren sind ja auch der Grund, weshalb die Indikation zur rassenhygienischen Unfruchtbarmachung bei diesem Leiden in sehr zurückhaltender Weise gestellt wird. Auf operativem Wege können aber nicht allein, wie in den genannten Beispielen, örtliche Erbübel in ihrer phänotypischen Manifestation beseitigt oder gebessert werden, sondern es gelingt auch zuweilen, eine völlige Konstitutionsumstimmung hervorzurufen. K. H. BAUER verweist in diesem Zusammenhang vor allem auf die Erfolge der Milzexstirpation bei hämolytischem Ikterus. Ähnlich zu bewerten ist ein ausgesprochener Erfolg auf körperlichem (starke Gewichtsabnahme, starke Verbesserung der Sehkraft) und besonders auf seelischem Gebiet, den L. GUTTMANN bei einer Patientin mit BARDET-BIEDL-Syndrom durch Punktion der stark erweiterten Hirnventrikel und anschließende Trepanation erzielen konnte. Auch interne Erbkrankheiten, beispielsweise der Diabetes, die Fettsucht, das Bronchialasthma sind naturgemäß durchaus der Behandlung zugänglich.

Allerdings ist es für die Ausrichtung jeder Therapie wichtig, sich der oben erwähnten konstitutionell bedingten Grenzen der ärztlichen Wirksamkeit bewußt zu bleiben. Die — meist erbbedingte — Reaktionsrichtung ist nicht abzuändern, wohl aber gelingt es, wo es nötig erscheint, die Reaktion abzumildern bis zur Ausschaltung subjektiv und objektiv als krankhaft erscheinender Symptome. In dieser Art haben sich z. B. EPPINGER und HESS über die Therapie der vago-tonischen Konstitution geäußert. Auch die moderne Hormonbehandlung, auf die von manchen Seiten so große Hoffnungen im Sinne einer „Konstitutionstherapie“ gesetzt werden, hat ihre Grenzen. So bekennt C. KAUFMANN, daß es „nicht gelingt, eine anlagemäßig schlechte Ovarialfunktion durch ovarielle Hormontherapie zu beeinflussen“. Immerhin läßt sich, wie J. H. SCHULTZ in einem Kapitel „Konstitutionsregulierung“ eingehend bespricht, hormontherapeutisch mancher schöne Erfolg erzielen.

Als Grundlage der Konstitutionstherapie bezeichnet GOLDSCHIEDER Schonung des leidenden Teils neben Kräftigung der Gesamtkonstitution. Dazu muß jedoch die Übung treten, „ist doch das Grundprinzip der Übung die einzige wirklich produktive Maßnahme gegenüber konstitutioneller Minderwertigkeit“ (J. H. SCHULTZ). Die erwähnte Kräftigung der Gesamtkonstitution kann die verschiedensten Wege beschreiten, deren Besprechung im Einzelnen nicht hierher gehört. Ob man den Weg „allgemeiner Umstimmung“ durch unspezifische

¹ Als Beispiel einer derartigen Konstitutionstherapie diene der oben mitgeteilte Fall von Erythromelalgie (S. 224/225).

Eiweißtherapie beschreiten will, den K. WESTPHAL bei vegetativer Labilität für aussichtsreich erklärt, ob man die, auch wieder in dem eben erwähnten Kapitel von J. H. SCHULTZ besprochenen allgemein „roborierenden“ Maßnahmen bevorzugt oder ob man sich mit einer hygienischen Anforderungen entsprechenden Regelung der äußeren Lebensbedingungen begnügt, die besonders da geeignet erscheint, wo es sich darum handelt, die natürliche Resistenz gegenüber Infektionserregern zu erhöhen (M. HAHN), das wird von den Besonderheiten des Einzelfalles und wohl auch des Therapeuten abhängig sein.

Ein besonders wichtiges, aber noch weit entferntes Ziel der Konstitutionstherapie besteht darin, die Behandlung nicht allein unter ätiologische Gesichtspunkten dem Schema der fiktiven Einheitskrankheit unterzuordnen, sondern die besondere Verfassung des Einzelkranken zu berücksichtigen. Die sonst theoretisch so sehr anfechtbare Homöopathie hat das zweifelloso Verdienst, in ihrer individualisierenden Symptomanalyse ein gewisses Vorbild dieser Bestrebungen geschaffen zu haben. Eine Andeutung von dem, was auch die allopathische Heilkunde hier anstreben sollte, mag in einer Äußerung H. SIMMELS gegeben sein:

„Bei fiebernden Patienten kann der Arzt bezüglich der Ernährung im Zweifel sein, ob die Belastung des gestörten Stoffwechsels durch relativ reichliche Ernährung oder die Erschöpfung der Kräfte durch Unterernährung mehr Gefahr bringen wird. Richtige Erkenntnis des Typus, nicht nur des augenblicklichen Ernährungszustandes, wird hier förderlich sein.“

Ist kritische Selbstprüfung ganz allgemein ein Gebot therapeutischer Indikationsstellung, so gilt dies, angesichts des umfassenden Charakters des Konstitutionsbegriffs, in erhöhtem Maße von der sog. „Konstitutionstherapie“, die ja, genau wie dies im vorigen Kapitel von der Diagnostik ausgeführt wurde, gar keine Sonderdisziplin darstellt, sondern sich der gleichen erprobten naturwissenschaftlichen Richtlinien zu bedienen hat, die bei jeder wissenschaftlichen Behandlungsmethode richtunggebend sein sollten.

Es hat auch im Gebiet der „Konstitutionstherapie“ nicht an Utopien gefehlt. Ich erinnere an R. STERNs oben (S. 236) erwähnten Vorschlag der prophylaktischen, antitabischen Behandlung der Lues durch Hypophysenexstirpation, oder an W. A. FREUNDs Rat, bei beginnender Spitzentuberkulose auf operativem Wege ein Gelenk an der ersten Rippe herzustellen, um der angeblich deletären Wirkung der Stenose der oberen Thoraxapertur entgegenzuarbeiten. Weniger abenteuerlich aber ebenfalls aussichtslos dürfte der von GLANZMANN erwähnte Vorschlag früherer Autoren sein, bei Arachnodaktylie „die Wachstumsknorpel, eventuell auch die Hypophysengegend mit Röntgen zu bestrahlen, um das verstärkte Wachstum zu hemmen“. Eine derartige Behandlung würde sicherlich, wie GLANZMANN bemerkt, „mehr Nach- wie Vorteile haben“. Geringe praktische Früchte zeitigte ferner F. KRAUS' Aufsatz über Konstitutionstherapie (1922).

Problematisch muß ein konstitutionstherapeutischer Vorschlag dann erscheinen, wenn das ihm zugrunde liegende Prinzip anfechtbar ist. Dies trifft zu für GROTES Anschauung, daß die Behandlung bzw. Prophylaxe zahlreicher Konstitutionsstörungen „immer an der Bradytrophie angreifen“ müsse. Wie oben auseinandergesetzt wurde, ist dieser Begriff BOUCHARDS nicht haltbar. Problematisch sind weiterhin die Ergebnisse von W. JAENSCHs sog. „nachreifender Konstitutionstherapie“, nicht nur wegen der Fragwürdigkeit ihrer theoretischen Grundlagen auf die u. a. RIETSCHEL und EMANUEL hingewiesen haben. Auch die, allerdings erst vereinzelt, praktischen Nachprüfungen der Methode haben zu Enttäuschungen geführt. So schreibt KREYENBERG von der JAENSCHschen Lipatrenbehandlung des Mongolismus: „Eingehende Untersuchungen, auch von mir und meinen Mitarbeitern, haben einwandfrei ergeben, daß man auf die JAENSCHsche Therapie keinerlei Hoffnungen zu setzen hat.“

Bezüglich der von JAENSCH besonders bevorzugten organtherapeutischen Behandlung jugendlicher Hypophysenkranker ist sicherlich zuzugeben, daß sich um die Pubertätszeit bzw. in den Folgejahren viele Erscheinungen der Dystrophia adiposogenitalis zurückbilden. Dies ist aber auch ohne jegliche Therapie zu beobachten und bildet bei der gutartigen Form des Leidens die Regel¹. Auch GLATZEL hat dies in dem gleichen Bande S. 537 hervorgehoben, ebenso J. BAUER 1929 in seiner Arbeit über „Fettkinder“ und auch ZELLER (1938) spricht von dem „Typus des präpuberalen, hypogenitalen Fettwuchses, den wir besonders bei Knaben im 11. Lebensjahr auftreten zu sehen pflegen und der sich in den meisten Fällen bis zur Maturität soweit korrigiert, daß von einer pathologischen Konstitutionsform nicht mehr die Rede sein kann“. Gleichsinnige Beobachtungen und Abbildungen veröffentlichte schließlich J. ROSENSTERN (1933), der auch noch weitere Beispiele „temporärer Disharmonien der körperlichen Entwicklung im Kindesalter“ anführt. In seiner eben genannten Arbeit warnt J. BAUER ausdrücklich vor der Anwendung von Hormonpräparaten und sonstigen heroischen Maßnahmen bei derartigen Fällen leichter präpuberaler Dystrophia adiposogenitalis. Eigene einschlägige Beobachtungen spontan ausgereifter präpuberaler Fettsucht zeigen die folgenden Abb. 202—207.

Selbst der besonders schwere Sondertyp der adiposogenitalen Dystrophie, das BARDET-BIEDL-Syndrom, kann sich weitgehend zurückbilden (WENDT).

Wesentlich wichtiger als humorale, speziell hormonale Beeinflussungsversuche der Konstitution ist, wie oben erwähnt, die Übung, besonders durch vernünftigen, nicht einseitig übertreibenden Sport, sowie vor allem die richtige Einordnung des Einzelnen in seine Umwelt. So schreibt PAYR, daß die Prophylaxe der vorzeitigen Altersschäden schon in der Jugendzeit durch kluge Berufsberatung zu erfolgen habe. Es sei Sache der Konstitutionslehre, den durch Organ- bzw. Gewebsminderwertigkeit bedingten Schwächen und Insuffizienzerscheinungen durch Übung, Sport, Massage und zweckmäßige Ernährung zu einer Zeit zu begegnen, wo die Veränderungen noch nicht irreparabel geworden seien.

Aber gerade hier muß auch immer wieder an die obenerwähnten, durch die Erbkonstitution gezogenen Grenzen erinnert werden. Durch noch so viel Sport wird es niemals gelingen, aus einem Astheniker einen Athletiker zu machen. Wesentlich aussichtsreicher erscheint eine therapeutische Verschiebung der vegetativen Reaktionslage, wie sie z. B. durch Training im Sinne der Vagotonie erzielt werden kann (WEZLER). Dem konstitutionell sehenden und denkenden Arzte erwächst aber darüber hinaus eine besonders wichtige Aufgabe, die mit der eben erwähnten Berufsberatung zusammenhängt: sie besteht ganz allgemein darin, den Einzelmenschen in seine Umgebung sinnvoll einzuordnen, sei es durch Berufsberatung oder durch spezielle psychotherapeutische Maßnahmen. Hier wird es sich u. a. um die Aufgabe handeln, den Patienten über seine konstitutionelle Sonderartung aufzuklären und ihm zu zeigen, daß subjektiv alarmierend wirkende Symptome nicht Ausdruck einer Prozeßkrankheit sind, sondern lediglich einer besonderen, wenn auch extremen Variante des Normbereiches entsprechen. Ich weise beispielsweise auf den oben (S. 213) genauer geschilderten schizoid-asthenischen Vagotoniker hin, der auf Grund mehrerer falscher Diagnosen wie pluriglanduläre Insuffizienz, ADDISONsche Krankheit, Tuberkulose, Perniciosa trotz seines wenig mehr als 40 betragenden Lebensalters mehrere Jahre völlig aus dem Berufsleben ausgeschaltet worden war, während er jetzt auf meine Veranlassung seit Jahren wieder berufstätig ist. Als weiteres Beispiel nenne ich den auf S. 243 genau geschilderten Kastraten. Durch noch so

¹ Vgl. MARX in Band VI/1 dieses Handbuches.

viel Hormontherapie wird es nicht gelingen, seine abwegige Konstitution zu beeinflussen. Dringend angezeigt wäre jedoch eine seelische Führung und Beeinflussung der ausgesprochenen „Rechtsneurose“ (v. WEIZSÄCKER), die das ganze Sinnen und Trachten des Mannes in negativer Weise beeinflußt und ihn zu keiner gesunden Lebensfreude kommen läßt.

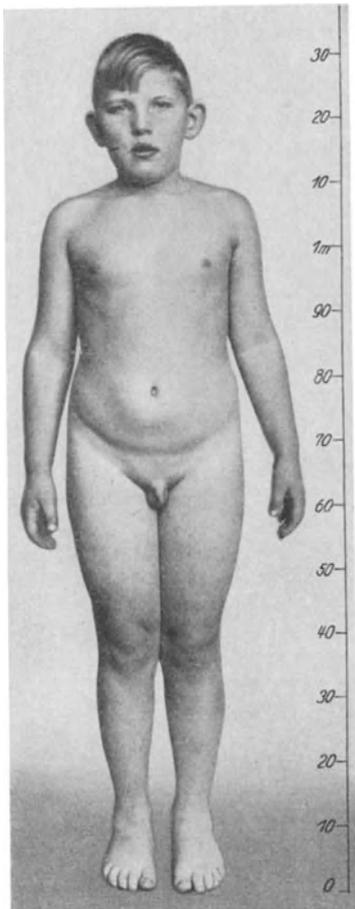


Abb. 202. 8 $\frac{1}{4}$ -jähriger Knabe. Dys-
trophia adiposogenitalis. Körper-
größe 133 cm, Gewicht 38 kg.

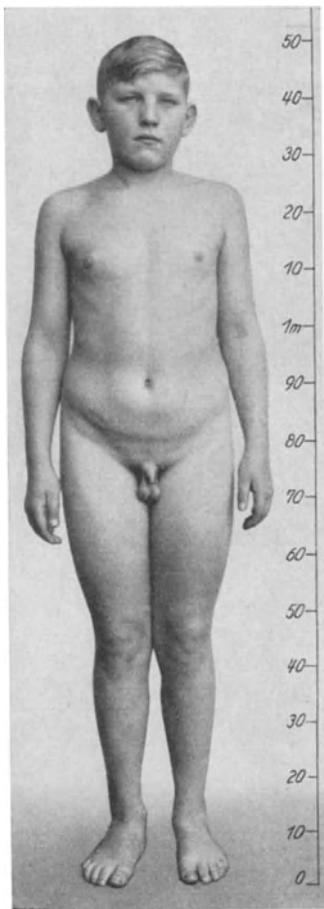


Abb. 203. Derselbe mit 12 $\frac{1}{4}$ Jahren.
Körpergröße 149,5 cm,
Gewicht 49,3 kg.

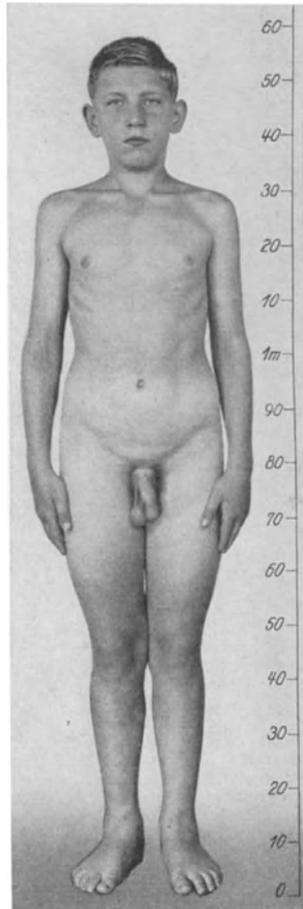


Abb. 204. Derselbe mit 13 $\frac{1}{4}$
Jahren. Körpergröße 157 cm,
Gewicht 52,7 kg.

Bei der Behandlung konstitutioneller Abwegigkeiten, insbesondere auf dem Gebiet der Psychomotorik, wird sich die seelische Beeinflussung des Patienten mit Erfolg der Heilgymnastik bedienen, wie das z. B. BURNS für die kindlichen Tonussteigerungen hervorhebt. Wenn BRUGSCH die Hebung des allgemeinen „Nerventonus“ — in diesem Wort faßt er den Reaktionszustand der Muskulatur, des vegetativen und zentralen Nervensystems, insbesondere der Psyche und des Blutdrüsenapparates zusammen — als eine Hauptaufgabe der Konstitutions-
therapie bezeichnet, so ist dies sicher richtig. Man wird ihm auch darin be-
pflichten, daß Sonne und Wind, Luft und Licht, Wechsel der Nahrung und des
Klimas, manche Reizmittel geeignete Hilfsmittel bei diesen therapeutischen
Bemühungen darstellen. Das Wichtigste aber ist und bleibt auf diesem Gebiet

die Psychotherapie, die in streng individualisierender, d. h. eben konstitutionsbiologischer Weise den besonderen Nöten und Forderungen des Einzelnen gerecht werden muß, um ihn zu befähigen, den an ihn gestellten Anforderungen im Rahmen der konstitutionellen Gegebenheiten gerecht zu werden, im Sinne der Ratschläge, die LICHTWITZ für die Therapie der angiospastischen Diathese gibt,

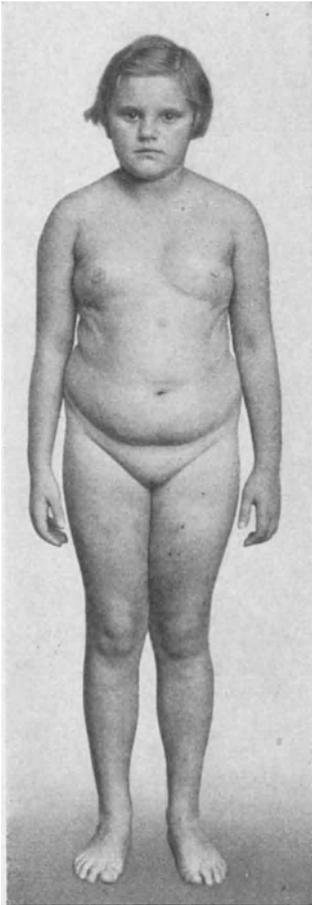


Abb. 205. 9jähriges Mädchen. Dystrophia adiposogenitalis. Körpergröße 134 cm, Gewicht 40,2 kg.

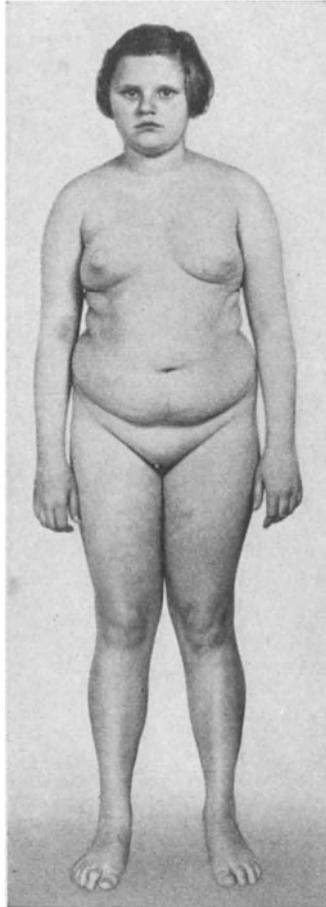


Abb. 206. Dasselbe Mädchen 11¹/₂jährig. Körpergröße 138,5 cm, Gewicht 41,0 kg.

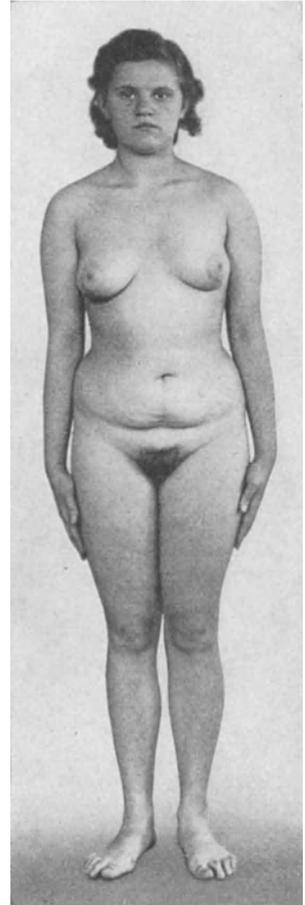


Abb. 207. Dasselbe Mädchen 14jährig. Körpergröße 158 cm, Gewicht 59,5 kg.

„dem Patienten Verständnis für die Umwelt zu vermitteln, um ihn zu lehren, zwischen wichtigen und unwichtigen Dingen zu unterscheiden, unnötige und aussichtslose Kämpfe zu vermeiden und sich mit Unabänderlichkeiten abzufinden“. So ist in der Konstitutionsbehandlung auch die ausgesprochenste Domäne einer planmäßig ausgebauten Arbeitstherapie, wie sie in der Psychiatrie (C. SCHNEIDER), der Betreuung von Neurotikern und Hirntraumatikern (v. WEIZSÄCKER) und intern Kranken (SIEBECK) so erfolgreich angewandt wird. Neuerdings hat auch J. H. SCHULTZ, anknüpfend an seine früher erwähnten Arbeiten zur Konstitutionstherapie der Neurosen, dies wichtige Gebiet auf breiter Grundlage behandelt (1942).

Wir sehen also: so vielgestaltig die individuellen Ausprägungen des Einzelmenschen sind, so sehr sind es auch die Methoden der „Konstitutionstherapie“, d. h. einer Behandlung, die bestrebt ist, die erb- wie auch umweltbedingten Normabweichungen der persönlichen Verfassung günstig zu beeinflussen bzw. die konstitutionelle Komponente von Erkrankungen zu behandeln. Von der Anwendung heroischer chirurgischer Maßnahmen, über die physikalisch-diätetische Gestaltung der Lebensweise bis zur seelischen Beeinflussung stehen vielerlei Wege zur Verfügung, deren Wahl umfangreiche Kenntnisse und Erfahrungen erfordert. Insofern jede Behandlungsweise den Besonderheiten des Einzelfalles gerecht werden muß, ist letzten Endes auch die ganze Therapie Konstitutions-therapie. Eine Vertiefung der oft so laienhaft oberflächlichen Konstitutionsforschung wird deshalb nicht nur theoretischen Fragen nutzbar sein, sondern gerade da Erfolge zeitigen, wo die Hauptaufgabe des Arztes liegt, in der Behandlung der Kranken.

Literatur.

A¹.

ABDERHALDEN, R.: Die Abhängigkeit der Reaktionsweise des Organismus von der Art der aufgenommenen Nahrung in ihre Bedeutung für die Klinik. Dtsch. med. Wschr. 1942 I, 10. — ALBRECHT, W.: Die allgemeine Konstitution und ihre lokale Auswirkung in Hals, Nase und Ohr. Klin. Wschr. 1932 I, 577. — DE ALMEIDA: Zit. nach v. EICKSTEDT, Rassenkunde, 2. Aufl., Bd. 1, S. 793. 1939. — ALVERDES, F.: Über das Manifestwerden der erbten Anlage einer Abnormität (nach Untersuchungen an Cyclops). Biol. Zbl. 40 (1920). — AMELUNG, W.: Klimatische Behandlung innerer Krankheiten. Berlin 1941. — APOSTOLAKIS, G.: Die Länge des Darmrohrs der Griechen. Z. Rassenkde 5 (1937). — ARNOLD, A.: Körperentwicklung und Leibesübungen. Leipzig 1931. — ASCHNER, B.: Die Konstitution der Frau und ihre Beziehungen zur Geburtshilfe und Gynäkologie. München 1924. — ASKANAZY, M.: Der Konstitutionsbegriff in der Chirurgie. Schweiz. med. Wschr. 1923 I, 209.

BARTEL, J.: Über Morbidität und Mortalität des Menschen, zugleich ein Beitrag zur Frage der Konstitution. Leipzig und Wien 1911. — BAUER, J.: (1) Konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten. Berlin 2. Aufl. 1921, 3. Aufl. 1924. — (2) Wandlungen des Konstitutionsproblems. Klin. Wschr. 1929 I, 145. — (3) Constitutional Principles in clin. Medicine. The Harvey Lectures 1932/33. — BAUER, K. H.: (1) Vererbung und Konstitution. Dtsch. med. Wschr. 1922 I, 653. — (2) Chirurgische Vererbungs- und Konstitutionslehre. In Handbuch KIRSCHNER-NORDMANN, Bd. 1. 1939. — BAUMGÄRTNER: Zit. nach H. GÜNTHER. — BECKER, J.: Über Haut und Schweißdrüsen bei Feten und Neugeborenen. Z. Kinderheilk. 30 (1921). — BENEKE, F. W.: (1) Die anatomischen Grundlagen der Konstitutionsanomalien des Menschen. Marburg 1878. — (2) Konstitution und konstitutionelles Kranksein des Menschen. Marburg 1881. — BERGMANN, G. v.: Vegetatives Nervensystem. In Handbuch der Inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. V/2. Berlin 1926. — BIEDL: Zit. nach SALLER. — BIRNBAUM, R.: Das Persönlichkeitsproblem in der Psychiatrie. Jb. Charakterol. 2/3 (1926). — BLEULER, M.: Zit. nach MEGGENDORFER, 1940. — BLÜHDORN, K. u. F. K. LOHMANN: Zit. nach LANGE-COSACK. — BLUNTSCHLI, H.: Beiträge zur Kenntnis der Variation beim Menschen. Morphol. Jb. 40 (1909). — BOGOMELEZ: Zit. nach SATYKOW, 1929. — BORCHARDT, L.: Klinische Konstitutionslehre, 2. Aufl. Berlin u. Wien 1930. — BRANDER, T.: (1) Über Zwillingsforschung und ihre Berührungspunkte mit der Kinderheilkunde. Acta paediatr. (Stockh.) 21 (1937) (in deutscher Sprache). — (2) Kann die Konstitution durch Fehlgeburt verändert werden? Z. menschl. Vererbgslehre 22 (1938). — BRUGGER, C.: Eugenische Bedeutung der chronischen Alkoholiker. Schweiz. med. Wschr. 1936, Nr 16. Ref. Dtsch. med. Wschr. 1936 I, 1068. — BRUGSCH, TH.: Allgemeine Prognostik, 2. Aufl. Berlin u. Wien 1922. — BRUGSCH, TH. u. F. H. LEWY: Biologie der Person. Bd. 1, Vorwort. Berlin 1926. — BURKHARDT, L.: Anatomisch-statistische Untersuchungen zur Konstitutionspathologie. Z. menschl. Vererbgslehre 23 (1939).

CASTELLINO: Zit. nach v. ROHDEN. — CATSCH, A.: Habitus und Krankheitsdisposition, zugleich ein Beitrag zur Frage der Körperbautypologie. Z. menschl. Vererbgslehre 25 (1941). — CHVOSTEK: Konstitution und Blutdrüsen. Wien. klin. Wschr. 1912, Nr 1. — CLARA, M.: Das Problem der Ganzheit in der modernen Medizin. Leipzig 1940. — CLAUSEN, F.: Über asthenische Konstitution. Z. Morph. u. Anthropol. 38 (1939). — CURTIUS, F.:

¹ Bezüglich hier nicht vermerkter Arbeiten wird auf das Literaturverzeichnis der Abschnitte B—E verwiesen.

(1) Erbbiologische Strukturanalyse im Dienste der Krankheitsforschung. Z. Morph. u. Anthropol. **34** (1934). — (2) Zum objektiven Nachweis der Krankheitsanlage. Dtsch. med. Wschr. **1938 II**, 1432. — (3) Allgemeine Vorbemerkungen zur Erbpathologie der Nervenkrankheiten. In: Handbuch der inneren Medizin (G. v. BERGMANN und R. STAEHELIN), Bd. V/1. Berlin 1939. — (4) Begriff, Aufgaben und Wege der Individualpathologie. In: Individualpathologie. Jena 1939. — CURTIUS, F. u. G. KORKHAUS: Klinische Zwillingsstudien. Z. Konstit.lehre **15** (1930). — CURTIUS, F. u. H. SCHLOTTER: Zur Klinik und Erb-biologie der juvenilen Tabes. Dtsch. Z. Nervenheilk. **134** (1934). — CURTIUS, F., H. SCHLOTTER u. E. SCHOLZ: Tabes dorsalis. Leipzig 1938.

DIEPGEN, P.: (1) Krankheitswesen und Krankheitsursache in der spekulativen Pathologie des 19. Jahrhunderts. Arch. Gesch. Med. **17** (1925). — (2) Die Lehre von der Konstitution in der vitalistischen Medizin. Klin. Wschr. **1933 I**, 30. — (3) Zur Geschichte der Lehre von der Konstitution. In: Konstitution und Erbbiologie in der Praxis der Medizin. Leipzig 1934. — (4) Der kranke Mensch und die Krankheit in der Geschichte der Medizin. In: Individualpathologie. Jena 1939. — DRAPER: Zit. in Handbuch der Erbbiologie, Bd. IV/2, S. 1066.

ECKHARDT, H.: Körperliche Mißbildungen. In: Handbuch der Erbkrankheiten, herausgeg. von A. GÜTT, Bd. 6. Leipzig 1940. — EICKSTEDT, E. v.: Rassenkunde und Rassen-geschichte der Menschheit, Bd. 1: Die Forschung am Menschen, 2. Aufl. Stuttgart 1940. — ENKE, W.: Körperbau und Charakter. Spezieller Teil im Handbuch der Erbbiologie des Menschen, Bd. II. 1940. — ERIKSON, Z.: Über die Körperverfassung der Anstaltskinder. Z. Kinderheilk. **39** (1925).

FISCHER, E.: Versuch einer Genanalyse des Menschen. 7. Jverslg dtsch. Ges. Vererbungswissenschaft. Tübingen 1929. — FLEISCHER, F.: Die Rolle der Disposition in der Konstitution. Med. Klin. **1922 I**, 279. — FRIEBOES, W.: Gedanken zu Konstitution und Dermatologie. In: Konstitution und Erbbiologie. Leipzig 1934.

GERLACH, P.: Die militärische Brauchbarkeit und Bewährung der Konstitutionstypen. Veröff. Heeresan.wes. **104** (1937). — GERLACH-LÜNEBURG, P.: Körperformung durch Heeresdienst. Leipzig 1942. — GIESE, F.: Die kosmischen Einflüsse auf die Person. Biologie der Person, Bd. 4. Berlin-Wien 1929. — GIGON, A.: Über Konstitution und Konstitutionsmerkmale. Z. Konstit.lehre **9** (1923). — GOTTSTEIN, A.: Allgemeine Epidemiologie. Leipzig 1897. — GROBER, J.: Die Akklimatisation. Jena 1936. — GROTE, L. R.: (1) Über den Normbegriff im ärztlichen Denken. Z. Konstit.lehre **8** (1922). — (2) Grundlagen ärztlicher Betrachtung. Berlin 1921. — (3) Zum Normalitätsproblem. Z. Konstit.lehre **9** (1923). — GÜNTHER, H.: (1) Die Grundlagen der biologischen Konstitutionslehre. Leipzig 1922. — (2) Die Geschlechtsdisposition zu Anomalien und Krankheiten der Haut. Dermat. Wschr. **1932 II**. — (3) Die Variabilität der Organismen und ihre Normgrenzen. Leipzig 1935. — GUTZEIT, K. u. W. LEHMANN: Erbpathologie des Verdauungs-Apparates. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. IV/2. Berlin 1940.

HABERLAND, F. O.: Die konstitutionelle Disposition zu den chirurgischen Krankheiten Berl. klin. Wschr. **1921 I**, 506. — HAMMAR, J. A.: Über Konstitutionsforschung in der normalen Anatomie. Anat. Anz. **49** (1916/17). — HANSE, A.: Persönlichkeitsgefüge und Krankheit. Stuttgart-Leipzig 1938. — HANSEMANN, D. v.: Über das konditionale Denken in der Medizin. Berlin 1912. — HANSEN, K.: Allergie und Konstitution. In: Konstitution. Leipzig: Georg Thieme 1935. — HANHART, E.: (1) Über den modernen Dispositionsbegriff. Schweiz. med. Wschr. **1924**, Nr 29/30. — (2) Altersdisposition und Krankheit. In: Individualpathologie. Jena 1939. — (3) Allgemeines über Konstitution. In: Handbuch der Erb-biologie, Bd. 1. Berlin 1940. — (4) Konstitution beim Menschen. In: Handbuch der Erb-biologie, Bd. 1. Berlin 1940. — HART, C.: (1) Über den locus minoris resistentiae. Z. ärztl. Fortbildg **1922**, Nr 9. — (2) Konstitution und Disposition. Erg. Path. **20**, 1. Abt. (1922). — (3) Die Lehre vom Status thymicolymphaticus. München 1923. — HARTMANN, F.: Zit. nach H. GÜNTHER. — HENCKEL: Zit. nach KRETSCHMER, 1940. — HENLE, J.: Zit. nach RICH. KOCH. — HENLE, J.: Von den Temperamenten. In: Anthropologische Vorträge. Braun-schweig 1876. — HERING, W.: Beziehungen zwischen Körperkonstitution und turnerisch-sportlicher Eignung. Arch. Hyg. **100**, 154 (1928). — HERTWIG, O.: Allgemeine Biologie. Jena 1912. — HERTWIG, P.: Mutationen bei den Säugetieren und die Frage ihrer Ent-stehung durch kurzwellige Strahlen und Keimgifte. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. 1. Berlin 1940. — HERXHEIMER, H.: (1) Wirkungen leichtathletischen Sommertrainings auf die körperliche Entwicklung von Jünglingen. Virchows Arch. **233**, 484 (1921). — (2) Wir-kungen von Turnen und Sport auf die Körperbildung junger erwachsener Männer. Klin. Wschr. **1922 I**, 725. — HIS, W.: (1) Zit. nach HAMMAR. — (2) Einige Konstitutionsanomalien und Diathesen. In KREHL-MERING: Lehrbuch der inneren Medizin, 15. Aufl., Bd. 2. Jena 1925. — HIS, W., M. v. PFAUNDLER u. B. BLOCH: Über Wesen und Behandlung der Diathesen. Wiesbaden 1911. — HIPPOKRATES: Eine Auslese seiner Gedanken usw. von A. SACK. Berlin 1927. — HOESSLIN, R. v.: Über Lymphocytose bei Asthenikern und Neuropathen. Münch. med. Wschr. **1913**, Nr 21/22. — HOFFMANN, F. A.: Lehrbuch der

Konstitutionskrankheiten. Stuttgart 1893. — HOSKE, H.: Leibesübungen als Entwicklungsreiz. In Konstitution und Erbbiologie. Leipzig 1934. — HUECK, W.: (1) RUD. VIRCHOW, FELIX MARCHAND und die Zellulärpathologie. Münch. med. Wschr. 1922 II, 1324. — (2) Morphologische Pathologie. Leipzig 1937. — HÜPPE, F.: Über den Kampf gegen die Infektionskrankheiten. Berl. klin. Wschr. 1889, Nr 46/47. — HUSSEEL, E.: Logische Untersuchungen, 4. Aufl. Halle 1928.

IKEMI: Zit. nach KRETSCHMER, 1940.

JAENSCH, W.: Unser Standort in Wissenschaft, Leben und Weltanschauung. Konst. u. Klin. 1, H. 1 (1938). — JOHANNSEN, W.: Elemente der exakten Erblchkeitslehre, mit Grundzügen der biologischen Variationsstatistik, 3. Aufl. Jena 1926. — JUST, G.: (1) Die Arbeit des Greifswalder Instituts für Vererbungswissenschaft. Erbarzt 1936, No 5. — (2) Erbpsychologie der Schulbegabung. In Handbuch der Erbbiologie, Bd. V/1. Berlin 1939. — (3) Die mendelistischen Grundlagen der Erbbiologie des Menschen. In Handbuch der Erbbiologie, Bd. I. Berlin 1940.

KADANOFF, D.: Untersuchungen über die Norm. Z. Rassenkde 10 (1930). — KATASE, A.: Der Einfluß der Ernährung auf die Konstitution des Organismus. Berlin-Wien 1931. — KILBORN u. BENEDICT: Zit. nach v. EICKSTEDT, Rassenkunde, 2. Aufl., Bd. 1, S. 793. 1939. — KLAUS, E.: Sportvereinsarbeit und Zweck von Sport- und Leistungsabzeichen bei Studierenden unter Berücksichtigung von Körperkonstitution usw. Öff. Gesdh.dienst 1942, H. 3. — KOCH, FR. E.: Beitrag zur Resistenzfrage. Hippokrates 12, 1000 (1941). — KOCH, RICH.: Die ärztliche Diagnose. Wiesbaden 1920. — KOHLRAUSCH, W.: Über die Einflüsse funktioneller Beanspruchung auf die Massentwicklung erwachsener junger Männer. Z. Konstitutionslehre 1925, 434. — KRAUS, F.: (1) Zit. nach BRUGSCH. — (2) Die Folgen der Hungerblockade usw. In: KREHL-MERING: Lehrbuch der inneren Medizin, 15. Aufl., Bd. 2, S. 232. 1925. — KREHL, L. v.: Pathologische Physiologie, 10. Aufl. Leipzig 1920. — KRETSCHMER, E.: (1) Das Konstitutionsproblem in der Psychiatrie. Klin. Wschr. 1922, No 13. — (2) Die französische Konstitutions- und Temperamentenlehre. Jb. Charakterol. 6 (1929). — (3) Körperbau und Konstitution. In: Handbuch der Neurologie, Bd. 6. 1936. — (4) Körperbau und Charakter, 13. u. 14. Aufl. Berlin 1940. — KROH, O.: Erbpsychologie der Berufsneigung und der Berufseignung. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. V/1. 1939. — KRONACHER, C. u. BÖTTGER: Konstitution. In: STANG-WIRTH: Tierheilkunde und Tierzucht, Bd. 6. 1929. — KRONFELD, A.: In: Die Biologie der Person, Bd. 3, S. 220. Berlin u. Wien 1930. — KÜHN, A.: (1) Vererbung und Entwicklungsphysiologie. In: Erbbiologie. Leipzig 1935. — (2) Grundriß der Vererbungslehre. Leipzig 1939.

LANDAUER, W.: Untersuchungen über das Krüperhuhn. Z. mikrosk.-anat. Forsch. 32 (1933). — LANGE, J.: Umwelt und Erbgesundheit. Dtsch. med. Wschr. 1937 II, 1429. — LANGE-COSACK, H.: Spätschicksale atrophischer Säuglinge. Leipzig 1939. — LASSON, A.: Der Leib. Philosoph. Vorträge, herausgeg. v. d. philos. Ges. Berlin, F. III, H. 5. Berlin 1898. — LEBERT: Zit. nach H. GÜNTHER. — LEBZELTER, V.: Konstitution und Rasse. Biologie der Person, Bd. 1. Berlin-Wien 1926. — LEDERER, R.: Kinderheilkunde, Bd. 1 von „Konstitutionspathologie in den med. Spezialwissenschaften“. Berlin 1924. — LEHMANN, G. u. A. SZAKALL: Vergleichende anthropometrische und funktionelle Untersuchungen an Jugendlichen. Arb.physiol. 11 (1940). — LENZ, F.: (1) In BAUR-FISCHER-LENZ, 2. Aufl., Bd. 1. 1927. — (2) Die Bedeutung der Rassenhygiene für das deutsche Volk. In: Konstitution und Erbbiologie. Leipzig 1934. — LICHTWITZ, L.: Pathologie der Funktionen und Regulationen. Leiden 1936. — LIPSCHÜTZ, CL.: Innere Sekretion und Persönlichkeit. Jb. Charakter. 2/3 (1926). — LOTZE: Zit. nach H. GÜNTHER.

MAINZER: Zit. nach GÜNTHER, 1935. — MARTIUS, F.: Konstitution und Vererbung in ihren Beziehungen zur Pathologie. Berlin 1914. — MARX, H.: Innere Sekretion. In: Handbuch der inneren Medizin, 3. Aufl., Bd. VI/1. Berlin 1941. — MEGGENDORFER, F.: Der schwere Alkoholismus. In: GÜTT'S Handbuch der Erbkrankheiten, Bd. 3. 1940. — MICHELS, R.: Einfluß des Milieus auf die Person. Biologie der Person, Bd. 4. Berlin-Wien 1929. — MITTMANN, O.: Erbbiologische Fragen in mathematischer Behandlung. Berlin 1940. — MOHR, O. L.: Über Letalfaktoren mit Berücksichtigung ihres Verhaltens bei Haustieren und beim Menschen. Z. Abstammungslehre 41 (1926). — MOLLARET, P.: Peut-on considérer les lois de Mendel comme théoriquement démontrés chez l'homme? III. Congrès neur. internat. Kopenhagen 1939, S. 266. — MORAWITZ, P.: Über Krankheitsursachen. Münch. med. Wschr. 1926 II, 1961. — MORGAN, T. H.: Zit. nach STUBBE, 1938. — MOSKOWICZ: Neue Methoden und Ziele chirurgischer Krankheitsforschung. Ref. Klin. Wschr. 1929 II, 1233. — MÜLLER, FR. v.: (1) Konstitution und Individualität. Rektorats-Antrittsrede. München: Lindauersche Univ.-Buchhandlung 1920. — (2) Tuberkulose und Konstitution. Münch. med. Wschr. 1922 I, 379. — MÜLLER, W.: Die angeborenen Fehlbildungen der menschlichen Hand. Leipzig 1937.

NACHTSHEIM, H.: (1) Erbpsychologie des Stützgewebes der Säugetiere. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. 3. Berlin 1940. — (2) Allgemeine Grundlagen der Rassenbildung. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. 1. Berlin 1940. — NÄEGELI, O.: (1) Allgemeine Konstitutions-

lehre. Berlin 1927. — (2) Grundsätzlich wichtige Ergebnisse der Konstitutionslehre und Konstitutionspathologie. *Erbarzt* 1935, 49. — NETTER: Die Stellung der oralen Herdinfektion zur Konstitution. *Klin. Wschr.* 1934 I, 154. — NEUBURGER, M.: Zur Geschichte der Konstitutionslehre. *Z. Konst.lehre* 1 (1914). — NIEMEYER (1865): *Zit. nach A. GIGON*, 1923.

OEHME, C.: Die ärztliche Prognose. *Münch. med. Wschr.* 1929 I, 399. — ORTH: *Zit. nach WIELAND*.

PANSE, F.: Alkohol und Nachkommenschaft. *Allg. Z. Psychiatr.* 92 (1929). — PETER, H.: Die aktive Diphtherieschutzimpfung. *Dtsch. Ärztebl.* 1941, Nr 11. — PETERSEN, H.: Manifestation der persönlichen Eigenart im Körperbau. In: *Individualpathologie*. Jena 1939. — PFAUNDLER, M. v.: (1) Pathologisches und Allgemeinpathologisches über die frühen Entwicklungsstufen. *Handbuch der Kinderheilkunde* (v. PFAUNDLER-SCHLOSSMANN), 4. Aufl., Bd. 1. 1931. — (2) Konstitution und Konstitutionsanomalien. In: v. PFAUNDLER-SCHLOSSMANNs *Handbuch der Kinderheilkunde*, 4. Aufl., Bd. 1. 1931. — (3) Historische Bemerkungen zu Name und Begriff „Diathese“. *Z. menschl. Vererbgslehre* 22 (1938). — POHLISCH, K.: (1) Die Nachkommenschaft Delirium tremens-Kranker. *Mschr. Psychiatr.* 64 (1927). — (2) Die Kinder männlicher und weiblicher Morphinisten. Leipzig 1934. — PUCHELT, F. A. B.: *Das Venensystem in seinen krankhaften Verhältnissen*, 2. Teil. Leipzig: Brockhaus 1844.

QUELPRUD, TH.: (1) Untersuchungen der Ohrmuschel von Zwillingen. *Z. Abstammgslehre* 62 (1932). — (2) Familienforschungen über Merkmale des äußeren Ohres. *Z. Abstammgslehre* 67 (1934). — QUETELET: *Zit. nach RAUTMANN, GÜNTHER, JOHANNSEN*.

RAUTMANN, H.: (1) Untersuchungen über die Norm. Jena 1921. — (2) Wirkungen des sportlichen Laufes. *Z. Klin. Med.* 1924. — (3) Wege und Ziele der klinischen Variationsforschung. *Klin. Wschr.* 1926, Nr 12 und 13. — REINIG, W. F.: Melanismus, Albinismus und Rufinismus, S. 95. Leipzig 1937. — RICKER, G.: Pathophysiologie als Naturwissenschaft. *Dtsch. med. Wschr.* 1936 I, 1183. — RODENWALDT, E.: Allgemeine Rassenbiologie des Menschen. In: *Handbuch der Erbbiologie*, Bd. 1. Berlin 1940. — ROESSLE, R.: (1) Innere Krankheitsbedingungen. In *ASCHOFFs Lehrbuch*, 4. Aufl., Bd. 1. 1919. — (2) RUDOLF VIRCHOW und die Konstitutionspathologie. *Münch. med. Wschr.* 1921 II, 1275. — (3) Zur Kritik des Konstitutionsbegriffs. In: *Konstitutions- und Erbbiologie in der Praxis der Medizin*. Leipzig 1934. — (4) Die pathologische Anatomie der Familie. Berlin 1940. — ROHDEN, F. v.: (1) Methoden der konstitutionellen Körperbauforschung. In *ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden*, Bd. IX/3. 1937. — (2) *Zit. nach KRETSCHMER*, 1940. — ROKITSANSKY, K.: *Zit. nach STILLER*. — ROSENBACH, O.: (1) Grundlagen, Aufgaben und Grenzen der Therapie, 1891. — (2) *Ausgewählte Abhandlungen*, herausgeg. von GUTTMANN, Bd. 1, S. 55. Leipzig 1909. — ROUX, W.: Ursache und Bedingung, Naturgesetz und Regel. *Dtsch. med. Wschr.* 1922 II, 1232. — RUBNER, M.: Konstitution und Ernährung. *Sitzber. preuß. Akad. Wiss., Physik.-math. Kl.* 18 (1930).

SALGE: Die Bedeutung der Geschwindigkeit der Entwicklung für die Konstitution. *Z. Kinderheilk.* 30 (1921). — SALLER, K.: (1) Konstitution und Rasse. *Erg. Anat.* 28 (1929). (2) Die Grundlagen und die Ordnung der menschlichen Konstitutionen. *Endokrinol.* 6 (1930). — SALTYSKOW: Konstitution und pathologische Anatomie. *Virchows Arch.* 272 (1929). — SAZA: *Zit. nach KRETSCHMER*, 1940. — SCHÖNHOLZ: Die Bedeutung der Konstitution für die Prognose der Geburtsblutungen. 19. Tagg Ges. Gynäk. Wien 1925. — SCHOLZ, E.: Statistische Bemerkungen zur Arbeit von GABRIEL, Die Nachkommenschaft von Alkoholikern. *Arch. f. Psychiatr.* 109 (1939). — SCHOTTKY, I.: Rasse und Krankheit. München 1937. — SCHUBERT, G. u. A. PICKHAN: Erbschädigungen. Leipzig 1938. — SCHULZ, B.: Methodik der menschlichen Erbforschung. Leipzig 1936. — SCHULZ, W.: Wesen und Bedeutung der menschlichen Konstitution. *Konstit. u. Klin.* 1, H. 1 (1938). — SCHUMACHER, I.: *Antike Medizin*. Berlin 1940. — SCHUSTER: Konstitution und Arbeitsdienst. In *Konstitution und Erbbiologie*. Leipzig 1934. — SIEBECK, R.: Einleitung, Begriff und Stellung der Medizin. In: *Lehrbuch der inneren Medizin*, 3. Aufl. Berlin 1936. — SPemann, H.: HERMANN BRAUS. *Naturwiss.* 1925, 257. — SPIRO, K.: Umwelt und Persönlichkeit. *Schweiz. med. Wschr.* 1931 I, 2. — STÄHELIN, R.: Die moderne Konstitutionslehre. *Baseler Rektoratsrede* 1924 (*Basler Nachr.* 18. und 25. Jan. 1925). — STAEMMLER, M.: Keimdrüsen und Umwelt. *Z. menschl. Vererbgslehre* 26 (1943). — STOERCK, B.: *Zit. nach I. BAUER*. — STRAUSS, H.: Habitus asthenicus und Status thyreotoxicus. *Arch. Verdgskrkh.* 22 (1916). — STUBBE, H.: *Genmutation*, 1. Allg. Teil. *Handbuch der Vererbungswissenschaft* von BAUR und HARTMANN, Liefg. 23. Berlin 1938. — STUHL, K.: Messungen und Beobachtungen beim ärztlichen Dienst auf Schulschiffen. *Jb. Kinderheilk.* 87 (1918). — STUMPF, F.: Erbsychologie des Charakters. In: *Handbuch der Erbbiologie*, Bd. V/1. Berlin 1939. — SUGIHARA: *Zit. nach KRETSCHMER*, 1940. — SZABÓ, Z.: Vererbungswissenschaftliche Bestimmung des Konstitutionsbegriffs. *Z. menschl. Vererbgslehre* 21 (1937).

TANDLER: Konstitution und Rassenhygiene. *Z. Konstit.lehre* 1 (1914). — TENDELOO, N. PH.: (1) *Allgemeine Pathologie*. Berlin 1919. — (2) *Korrelationspathologie und Erb-*

ichkeit. Berlin 1921. — TIMOFÉEFF-RESSOVSKY, N. W.: (1) Allgemeine Erscheinungen der Genmanifestierung. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. 1. Berlin 1940. — (2) Allgemeines über die Entstehung neuer Erbanlagen. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. 1. 1940. — TOENIENESSEN, E.: Konstitution und Körperzustand. Münch. med. Wschr. 1921 II, 1341.

ULLRICH, O.: (1) Konstitution und Kinderkrankheiten. Arch. Kinderheilk. 105 (1935). — (2) Angeborene Muskeldefekte usw. In: Handbuch der Neurologie, Bd. 16, S. 165. 1936.

VERSCHUER, O. v.: (1) Die Konstitutionsforschung im Lichte der Vererbungswissenschaft. Klin. Wschr. 1929 I, 769. — (2) Die biologischen Grundlagen der menschlichen Mehrlingsforschung. Ber. 8. Verslg dtsch. Ges. Vererbsswiss. Königsberg 1930. — (3) Erbspathologie, 2. Aufl. Dresden u. Leipzig 1937. — (4) In: BAUR-FISCHER-LENZ, 5. Aufl., Bd. 1/2. München 1940.

WAGNER, E.: Die Krankheitsanlage. Dtsch. Arch. klin. Med. 43 (1888). — WESTPHAL: Zit. nach CATSCH, 1942. — WIELAND, E.: Über Krankheitsdisposition. Beih. med. Klin. 4 (1908). — WIETHOLD, F.: Konstitution und Versicherungsmedizin. In: Konstitution und Erbbiologie. Leipzig 1934. — WOLFF, B.: Allgemeine Mißbildungslehre. In BRÜNING-SCHWALBES Handbuch der allgemeinen Pathologie und pathologischen Anatomie des Kindesalters. Wiesbaden 1912, zit. nach MARTIUS, 1914. — WUNDERLICH, C. A.: (1) Zit. nach RICH. KOCH. — (2) Über die Notwendigkeit einer exakteren Beachtung der Gesamtkonstitution bei Beurteilung und Behandlung der Kranken. Arch. Heilk. 1 (1860).

ZIEMSEN, H. v.: Die Klinische Medizin des 19. Jahrhunderts. Leipzig 1900. — ZIMMERMANN, W.: Vererbung „erworbener Eigenschaften“ und Auslese. Jena 1938. — ZWICKY, R.: Konstitution beim Säugetier. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. 1. Berlin 1940.

B—E¹.

ABEL, W.: Vererbung normaler morphologischer Eigenschaften des Menschen. Fortschr. Erbpath. u. Rassenhyg. 1940, 211. — ADLER, A.: Studie über Minderwertigkeit von Organen. München 1927. — AFANASIEFF, S.: Die Untersuchung des Exterieurs, der Wachstumsintensität und der Korrelation zwischen Renngeschwindigkeit und Exterieur beim Traber. Ref. Züchtungskde 5, 370 (1930). — ALBRECHT, W.: Erbbiologie und Erbpathologie des Ohres und der oberen Luftwege. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. IV/1. Berlin 1940. — ALEKSANDROV: Funktionstypen der Magensekretion und ihre Beziehungen zum vegetativen Nervensystem und zur Konstitution. Kongreßzbl. inn. Med. 52 (1928/29). — AMELUNG, W.: Klimatische Behandlung innerer Krankheiten. Berlin 1941. — ANSCHÜTZ u. KONJETZNEY: Zit. nach WEITZ, 1936. — ANTHONY, A.: Leistung, Ermüdung, Übermüdung. Dtsch. med. Wschr. 1941 II, 1327. — APOSTALAKIS, G.: Die Länge des Darmrohres bei den Griechen. Z. Rassenkde 5 (1937). — APPEL, H.: Hypochromie beider Augen ect. Klin. Mbl. Augenheilk. 108 (1942). — ARNOLD, L.: Körperentwicklung und Leibesübungen. Leipzig 1931. — ASCHNER, BERTA: (1) Zit. nach v. BERGMANN. — (2) Beziehungen der Fettsucht zu arteriellem Hochdruck, Diabetes mellitus und Cholelithiasis. Z. klin. Med. 116. — ASSHOFF, L.: Systembildungen am Mesenchym. Arch. Entw.mechan. 112 (1927). — ASSMANN, H.: (1) Krankheiten der Atmungsorgane. In: Lehrbuch der inneren Medizin, 3. Aufl., Bd. 1. Berlin 1936. — (2) Krankheiten des Bewegungsapparates. In Lehrbuch der inneren Medizin, 3. Aufl., Bd. 2. Berlin 1936. — AUERBACH, L.: Über das Verhältnis des Diabetes mellitus zu Affektionen des Nervensystems. Dtsch. Arch. klin. Med. 41 (1887). — AUGARTEN, M.: Über die Variabilität des normalen weißen Blutbildes. Med. Inaug.-Diss. Berlin 1938.

BAADER, E. W.: Gewerbekrankheiten. Berlin 1931. — BACKMANN: Zit. nach SCHILF. — BÄCKER: Zit. nach BRAUN-HOFMEIER-HOLZHAUSEN. — BAHN, K.: Über isolierte Dextrokardie mit Isthmusstenose der Aorta und Endokarditis lenta. Dtsch. Arch. klin. Med. 146 (1925). — BAISCH, A.: Anonychia congenita kombiniert mit Polydaktylie und verzögertem Zahndurchbruch. Dtsch. Z. Chir. 232 (1931). — BALLIN, L.: Die Lehre von der Minderwertigkeit der Organe in biologischer Beleuchtung. Arch. Frauenkde u. Konstit.forsch. 16 (1930). — BANSI, H. W.: Kreislaufstudien beim Basedow und bei der Herzneurose. Z. klin. Med. 110 (1929). — BARTEL: (1) Zit. nach C. HART, 1923. — (2) Zit. nach OBERSTEINER. — BARTEL, J.: Über die Morbidität und Mortalität des Menschen. Leipzig u. Wien 1911. — BARTELS, E. D.: Heredity in GRAVES' Disease. Kopenhagen 1941. — BAUER, J.: (1) Habitus und Morbilität. Dtsch. Arch. klin. Med. 126 (1918). — (2) Aufgaben und Methoden der Konstitutionsforschung. Wien. klin. Wschr. 1919, Nr 11. — (3) Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten, 2. Aufl. Berlin 1921. — (4) Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten, 3. Aufl. Berlin 1924. — (5) Disposition zur Chorea minor. Wien. med. Wschr. 1929, Nr 8. — (6) Über den Mißbrauch des Konstitutionsbegriffes (zumal in ärztlichen Gutachten). Dtsch. med. Wschr. 1930 I, 870. — (7) Constitutional Principles in clinical Medicine. The Harvey

¹ Bezüglich hier nicht vermerkter Arbeiten wird auf das Literaturverzeichnis zu Abschnitt A verwiesen.

- Lectures 1932/33. — (8) Einige Bemerkungen über „Fettkinder“. *Med. Welt* 1929, Nr 41. — (9) Die konstitutionellen Grundlagen der Herzschwäche. *Med. Welt* 1930, Nr 28. — BAUER, J. u. C. STEIN: Vererbung und Konstitution bei Ohrenkrankheiten. *Z. Konstitutionslehre* 10 (1924). — BAUER, K. H.: (1) Homoiotransplantation von Epidermis bei einiigen Zwillingen. *Beitr. klin. Chir.* 141 (1927). — (2) Erbbiologie der Geschwülste des Menschen. In: *Handbuch der Erbbiologie*, Bd. IV/2. Berlin 1940. — BAUER, K. H. u. W. BODE: Erbpathologie der Stützgewebe beim Menschen. In: *Handbuch der Erbbiologie*, Bd. 3. Berlin 1940. — BAUTZMANN: Die Bedingungen der embryonalen Gestaltung. *Verh. dtsh. path. Ges.*, 28. Tagg Gießen 1935. — BAZIN: *Zit. nach C. HART*, 1923. — BECKER, JOS.: Über Haut- und Schweißdrüsen bei Feten und Neugeborenen. *Z. Kinderheilk.* 30 (1921). — BENDA: *Zit. nach HART*, 1923. — BENEKE: (1) *Zit. nach E. FOCKEN*. — (2) *Zit. nach C. HART*, 1923. — BENNINGHOFF, A.: Über Einheiten und Systembildungen im Organismus. *Dtsch. med. Wschr.* 1938 II, 1377. — BERGER, W.: (1) Gelenkallergien und verwandte Störungen. In: *Allergie (BERGER-HANSEN)*. Leipzig 1940. — (2) Einführung in die klinische und experimentelle Allergielehre. In: *Allergie (BERGER-HANSEN)*. Leipzig 1940. — (3) Bronchialasthma. In: *Allergie (BERGER-HANSEN)*. Leipzig 1940. — BERGER, W. u. K. HANSEN: *Allergie. Ein Lehrbuch in Vorlesungen*. Leipzig 1940. — v. BERGMANN: (1) Diskussionsbemerkung. *Neur. Zbl.* 1912, 1315. — (2) Das vegetative Nervensystem und seine Störungen. In: *Handbuch der inneren Medizin (v. BERGMANN-STAEHELIN)*, 2. Aufl., Bd. V/2. Berlin 1926. — BERLINER, M.: Kümmerformen. In: *Biologie der Person*, Bd. 2, S. 117f. Berlin u. Wien 1931. — BERMAN, L.: *The Glands regulating Personality*. New York 1922. *Zit. bei LIPSCHÜTZ*. — BERNHARDT, H.: Geschlechtshormone und Kreislauf. *Med. Welt* 1938, Nr 34. — BERNUTH, F. v.: Konstitution (Übersichtsreferat). *Mshr. Kinderheilk.* 86, 409 (1941). — BESSAU, G.: Kinderkrankheiten unter dem Gesichtspunkt der Vererblichkeit. In: *Wer ist erbgesund, wer ist erbkrank?* Jena 1935. — BEST, F.: Über Korrelationen bei Vererbung in der Augenheilkunde. *Münch. med. Wschr.* 1907 II, 62. — BETTMANN, E.: Beobachtungen über Hüftgelenksveränderungen bei 19 Familienangehörigen. *Z. orthop. Chir.* 53 (1931). — BICKENBACH, O.: Blutkreislauf- und Atmungskorrelationen als Grundlage konstitutioneller Leistungsfähigkeit. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 184 (1939). — BIELSCHOWSKY, M.: *Zit. nach CURTIUS*, 1939. — BIER: *Zit. nach PAYR* sowie HUECK und EMMERICH. — BING, R.: Kongenitale, heredofamiliäre und neuromuskuläre Erkrankungen. In: *Handbuch der inneren Medizin*, 2. Aufl., Bd. V/2. Berlin 1926. — BIRK: *Zit. nach BORCHARDT*, 1930. — BIRNBAUM, K.: Das Persönlichkeitsproblem in der Psychiatrie. In: *Handbuch der Charakterologie (UTTIZ)*, Bd. 2/3. Berlin 1926. — BITTORF: Über die Beziehungen der allgemeinen ektodermalen Keimblattschwäche zur Entwicklung der Tabes. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 28 (1905). — BLATT: Prostat hypertrophie und Konstitution. *Z. urol. Chir.* 60 (1926). — BLOCH, BR.: (1) Ekzem und Diathese. *Z. klin. Med.* 99 (1923). — (2) Über die Beziehungen zwischen Hautkrankheiten und Gesamtorganismus. *Karlsbader Vorträge*, Bd. 9. Jena 1928. — BLOCK, W. u. E. KOENIGSBERGER: Scharlach und vegetatives Nervensystem. *Z. Kinderheilk.* 39 (1925). — BLOS, R.: Der lymphatische Rachenring und die Konstitution. *Z. Kinderheilk.* 39 (1925). — BLOTEVOGEL, H.: *Zit. nach HOEDE*. — BLÜHDORN, K. u. F. K. LOHMANN: *Zit. nach LANGE-COSACK*. — BODE, O. B. u. F. KNOP: Über Aortenisthmusstenose mit Beitrag zweier weiterer Fälle. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 163 (1929). — BOENHEIM, F.: Über chronische benigne Hypofunktion der Nebennieren. *Klin. Wschr.* 1925 I, 1159. — BÖHNING, F.: Diphtherie und Konstitution. Leipzig 1937. — VAN BOGAERT, L.: *Zit. nach ECKHARDT-OSTERTAG*, S. 106. — BOGEN, H. u. O. LIPMANN: Gang und Charakter. *Z. angew. Psychol.* 58 (1931). — BOKELMANN, O.: Zur Frage der Ätiologie des Hypogenitalismus beim Weibe. *Med. Welt* 1936 I, 771. — BOKELMANN u. NASSAU: *Zit. nach HART*, 1923. — BONDI: Die Brustbehaarung des Mannes und ihre Bedeutung für die Konstitution. *Wien. med. Wschr.* 1918, Nr 15. — BONNEVILLE, K. u. N. W. TIMOFÉEFF-RESSOVSKY: Schlußbemerkungen zu „Genetische und entwicklungsphysiologische Grundlagen“. In: *Handbuch der Erbbiologie*, Bd. 1. Berlin 1940. — BONORINO: *Zit. nach GUTZEIT* und LEHMANN. — BORCHARDT, L.: (1) Über Abgrenzung und Entstehungsursachen des Infantilismus. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 138 (1922). — (2) Konstitution und innere Sekretion. Halle 1926. — (3) *Klinische Konstitutionslehre*, 2. Aufl. Berlin u. Wien 1930. — BORGARD, W.: Körperbau und Grundumsatz. *Z. klin. Med.* 121 (1932). — BORGSTROEM, C. A.: Poliomyelitis anterior acuta bei Zwillingen. *Z. menschl. Vererbgslehre* 23 (1939). — BORST: *Zit. nach BURKHARDT*. — BOSTROEM, A.: (1) Erbbiologie und Psychiatrie. *Klin. Wschr.* 1934, Nr 47. — (2) Senile und präsenile Hirnerkrankungen. In: *Handbuch der inneren Medizin*, 3. Aufl., Bd. V/1. Berlin 1939. — BOUCHARD: *Zit. nach HANHART*, 1940. — BRADFORD HILL, A.: The inheritance of resistance to bacterial infection in animal species. *Med. Research Council Spec. Report Ser.* Nr 196, 1934. — BRAKHAGE, G.: Degenerativer Kleinwuchs mit Pterygium colli. *Z. Kinderheilk.* 62 (1941). — BRANDER, T.: Über mongoloide Teilsymptome mit besonderer Berücksichtigung der sog. Vierfingerfurche (schwed.). *Ref. Zbl. Neur.* 100, 573 (1941). — BRANDIS, G.: Zur Kenntnis des Infantilismus und Zwergwuchses. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 136 (1921). —

BRANDT, G.: Über familiäre Elephantiasis. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. **37** (1924). — BRANDT, R.: Die Neurodermitis ect. Z. Konstit.lehre **17** (1932). — BRAUN, E.: (1) Die vitale Person. Leipzig 1933. — (2) Die neurasthenische Reaktion. In: Handbuch der Neurologie, Bd. 17. Berlin 1935. — BRAUN, H., K. HOFMEIER u. G. v. HOLZHAUSEN: Die Vererbungsfrage in der Lehre von der Immunität gegen Infektionskrankheiten. In: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen (KOLLE-KRAUS-UHLENHUTH), 3. Aufl., Bd. I/2. Jena, Berlin, Wien 1929. — BRESCIANI-TURRONI, C.: Über die Korrelation zwischen Körpergröße und Kopfindex. Arch. Rassenbiol. **10** (1913). — BRIEGER: (1) Anwendung der Kapillarmikroskopie nach JAENSCH-HOEFNER-WITTEBEN. Klin. Wschr. **1929**, Nr 7. — (2) Ref. über JAENSCH. Zbl. Neur. **58**, 118 (1931). — BROCK, J.: Biologische Daten für den Kinderarzt. Berlin 1932. — BROWN, L. T.: Zit. nach BRUGSCH, 1931. — BRUGSCH, TH.: Die Morphologie der Person. Aus: Die Biologie der Person, Bd. 2. Berlin u. Wien 1931. — BRUGSCH, TH. u. F. H. LEWY: Die Biologie der Person, Vorwort, Bd. 1. Berlin u. Wien 1926. — BUCHHOLZ, E.: Beiträge zur Kenntnis der Vagusneurosen. Med. Inaug.-Diss. Berlin 1892. — BUMKE, O.: Kultur und Entartung, 2. Aufl. Berlin 1922. — BURRAU: Zit. nach BRESCIANI-TURRONI. — BURNS, C. L. C.: Movement and Types in children. Ref. Zbl. Neur. **58**, 659 (1931).

CANTANI: Zit. nach GUZENT, 1928. — CASSIRER, E. u. R. HIRSCHFELD: Vasomotorisch-trophische Erkrankungen. In: Handbuch der Neurologie, Bd. 17. Berlin 1935. — CASTALDI: Zit. nach v. EICKSTEDT. — CATSCH, A.: (1) Die Fibrae medullares retinae des Menschen. Klinische, erb- und konstitutionspathologische Untersuchungen. Z. menschl. Vererbgslehre **24**, H. 1 (1939). — (2) Habitus und Krankheitsdisposition, zugleich ein Beitrag zur Frage der Körperbaupathologie. Z. menschl. Vererbgslehre **25**, H. 1 (1941). — (3) Untersuchungen über ein neues Verfahren der mehrdimensionalen Darstellung in der metrischen Körperbaudiagnostik. Z. menschl. Vererbgslehre **25**, H. 3 (1941). — (4) Konstitution und allergische Diathese. Z. menschl. Vererbgslehre **26** (1943). — CATSCH, A. u. H. OSTROWSKY: Konstitution und vegetative Labilität. Z. menschl. Vererbgslehre **26** (1942). — CAZALIS: Zit. nach C. HART, 1923. — CEELLEN: Zit. nach C. HART, 1923. — CHAND: Zit. bei T. KEMP. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. IV/2, S. 944. — CHARCOT, J. M.: Poliklinische Vorträge („Leçons du Mardi à la Salpêtrière“). Übersetzt von J. FREUD, Bd. 1. Leipzig u. Wien 1894. — CHVOSTEK, F.: Konstitution und Blutdrüsen. Wien. klin. Wschr. **1912**, S. 6. — CLARA, M.: Das Problem der Ganzheit in der modernen Medizin. Leipziger Universitätsreden H. 4, 1940. — CLAUSSEN, F.: (1) Erbfragen bei rheumatischen Krankheiten. Dtsch. Ges. Vererbgswiss., 9. Hauptverslg Frankfurt a. M. 1937, S. 97. — (2) Phänogenetik vom Menschen. Ber. 13. Jverslg dtsch. Ges. Vererbgswiss. 1939. — (3) Über asthenische Konstitution. Z. Morph. u. Anthropol. **38** (1939). — CLAUSSEN: Zit. nach HANGARTER, S. 139. — COMBY, H.: L'acrocyanoose permanente des jeunes sujets. Arch. Méd. Enf. **31** (1928). Ref. Zbl. Neur. **53**, 95 (1929). — CONRAD, K.: (1) Die erbliche Fallsucht. Erbbiologischer Teil. In GÜTT'S Handbuch der Erbkrankheiten, Bd. 3. Leipzig 1940. — (2) Der Konstitutionstypus als genetisches Problem. Berlin 1941. — CURTIUS, F.: (1) Kongenitaler partieller Riesenwuchs mit endokrinen Störungen. Dtsch. Arch. klin. Med. **147** (1925). — (2) Die Ätiologie der Scapula scaphoidea. Dtsch. Z. Nervenheilk. **92** (1926). — (3) Untersuchungen über das menschliche Venensystem. 1. Mitt. Die hereditäre Ätiologie der Beinphlebektasien. Dtsch. Arch. klin. Med. **162** (1928). — (4) Untersuchungen über das menschliche Venensystem. 2. Mitt. Die allgemeine, ererbte Venenwanddysplasie (Status varicosus). Dtsch. Arch. klin. Med. **162**, H. 5/6 (1928). — (5) Über die Erbliehigkeit der Eigenreflexe. Zbl. Neur. **54**, 636 (1929). — (6) Zur Ätiologie der ankylosierenden Arthritis. Klin. Wschr. **1932 I**, 1045. — (7) Multiple Sklerose und Erbanlage. Leipzig 1933. — (8) Über Degenerationszeichen. Eugenik **3**, H. 2 (1933). — (9) Die Bedeutung der Erbanlage für exogene Nervenkrankheiten. Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 46. Kongr. Wiesbaden 1934. — (10) Erbbiologische Strukturanalyse im Dienste der Krankheitsforschung. Z. Morph. u. Anthropol. **1934**, 34. — (11) Familienforschung und Begutachtung. Erbarzt **1934**, 51. — (12) Die Erbkrankheiten des Nervensystem. Stuttgart 1935. — (13) Stoffwechselerkrankheiten und Vererbung. Leipzig 1936. — (14) Schlußwort zu der Arbeit von SIEMENS: „Das Problem der allgemeinen Venenwandschwäche (sog. Status varicosus)“. Med. Klin. **1937**. — (15) Ref. zu WEITZ: Vererbung innerer Krankheiten. Z. menschl. Vererbgslehre **20**, 338 (1937). — (16) Zum objektiven Nachweis der Krankheitsanlage. Dtsch. med. Wschr. **1938 II**, 1433. — (17) Multiple Sklerose. In: Handbuch der inneren Medizin, 3. Aufl., Bd. V/2, S. 1364f. u. 1371f. — (18) Status dysraphicus und Myelodysplasie. Fortschr. Erbpath. u. Rassenhyg. **3**, H. 4 (1939). — (19) Allgemeine Vorbemerkungen zur Erbpathologie der Nervenkrankheiten. In: Handbuch der inneren Medizin, Bd. V/2, 3. Aufl. Berlin 1939. — CURTIUS, F. u. G. KORKHAUS: Klinische Zwillingsstudien. Z. Konstit.lehre **15** (1930). — CURTIUS, F. u. K. E. PASS: (1) Untersuchungen über das menschliche Venensystem. 6. Neue klinische Beiträge zum Status varicosus. Z. menschl. Vererbgslehre **19** (1935). — (2) Genealogische Beiträge zur Ätiologie der amyotrophischen Lateralsklerose. Z. Neur. **173** (1941). — CURTIUS, F. u. E. SCHOLZ: Neue statistische Untersuchungen über den Status varicosus. Med. Welt

1935, Nr 22. — CURTIUS, F., F. K. STÖRRING u. K. SCHÖNBERG: Über FRIEDREICHSCHE Ataxie und Status dysraphicus. Zugleich ein Beitrag zu den Beziehungen zwischen FRIEDREICHSCHE Ataxie und Diabetes mellitus. *Z. Neur.* **153** (1935). — CUVIER: Zit. nach WESSELY. — CZERNY, A.: Die exsudative Diathese. *Z. Kinderheilk.* **61** (1905).

DALE: Zit. nach SCHILF. — DANA: Hereditary tremor. *Amer. J. med. Sci.* **1887**. — DEGKWITZ, R. u. H. KIRCHMAIR: Vererbung und Disposition bei Infektionskrankheiten. In: *Handbuch der Erbbiologie*, Bd. IV/2. Berlin 1940. — DEMOFF, E.: Tuberkulose, Konstitution und Arbeitseinsatz. *Dtsch. Tbk.bl.* **1942**, H. 4, 73. — DELBRÜCK, H.: Archikapillaren und Schwachsinn. *Arch. f. Psychiatr.* **81** (1927). — DENNIG, H., K. FTSCHER u. K. BERINGER: Psyche und vegetatives Nervensystem. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **167** (1930). — DENCKER, C.: Die Umzüchtung des schwarzweißen Niederungsrindes usw. *Kühn-Archiv* **22** (1928). *Ref. Züchtungskde* **5** (1930). — DENZER, H. W.: Über die Standartisierung des Tierversuches in der Experimental-Medizin durch Verwendung von unter konstanten Umweltsbedingungen gehaltenen Inzuchten. *Klin. Wschr.* **1942 I**, 126. — DETERMANN: Zit. nach OPPENHEIM. *Lehrbuch der Nervenkrankheiten*, 6. Aufl. — DEUSCH: Zit. nach GUTZEIT und LEHMANN. — DIEHL, K.: (1) Erbbiologie und Erbpathologie des Lungenapparates. In: *Handbuch der Erbbiologie*, Bd. IV/1. Berlin 1940. — (2) Das Erbe als Formgestalter der Tuberkulose. Leipzig 1941. — DIEHL, K. u. O. v. VERSCHUER: Zwillingstuberkulose. Jena 1933. — DIETLEN: Ergebnisse des medizinischen Röntgenverfahrens für die Physiologie. *Erg. Physiol.* **10**, 598 (1910). — DÖRFFEL u. BOMMER: Zit. nach LEHMANN und HARTLIEB. — DOXIADES, L.: (1) Die Bedeutung der vasonerotischen Konstitution in den verschiedenen Lebensaltern. In: *Konstitution und Erbbiologie*. Leipzig 1934. — (2) Das neuropathische Kind. In: *Individualpathologie*. Jena 1939. — (3) Konstitutionelle Schwäche des kardiovaskulären Systems im Kindesalter. *Erg. inn. Med.* **35** (1929). — DOXIADES, L. u. W. PORTIUS: Zur Ätiologie des Mongolismus unter besonderer Berücksichtigung der Sippenbefunde. *Z. menschl. Vererbgslehre* **21**, 384 (1938). — DOXIADES, L. u. C. POTOTZKY: (1) Die Bedeutung der kardiovaskulären Untersuchungsmethoden (Capillarmikroskopie, Elektrokardiographie, Röntgenographie) für die Beurteilung des Mongolismus und des Myxödems beim Kinde. *Klin. Wschr.* **1927 II**, 1326. — (2) Grundlagen zur Bewertung kapillaroskopischer Bilder am Nagelfalz bei normalen, neuropathischen und geistesschwachen Kindern. *Z. Neur.* **50**, 333 (1928). — DRAPER: Zit. in *Handbuch der Erbbiologie*, Bd. IV/2. 1066. — DRAPER, DUNN and SEEGAL: Studies in human constitution: facial form and diseases correlation. *Amer. J. med. Sci.* **119**, 323 (1925). — DRESEL, K.: Erkrankungen des vegetativen Nervensystems. In *KRAUS-BRUGSCHS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie*, Bd. 10. — DUBITSCHER, F.: Der Schwachsinn. In *GÜTT'S Handbuch der Erbkrankheiten*, Bd. 1. Leipzig 1937. — DÜRKEN, B.: Entwicklungsbiologie und Ganzheit. Leipzig u. Berlin 1936. — DÜRST: Zit. nach SELAHATTIN. — DUIS, B. T.: Hand- und Fingerleisten bei Schizophrenie. *Verh. Ges. phys. Anthropol.* **8** (1937). — DUNKIN, HARTLEY, LEWIS-FANING u. RUSSELL: Vergleichende biometrische Studie bei Albino- und gefärbten Kaninchen usw. *Ref. Ber. Biol.* **16**, 490 (1931).

ERSTEIN: Zit. nach HIS, 1911. — ECKHARDT, H.: Körperliche Mißbildungen. In *GÜTT'S Handbuch der Erbkrankheiten*, Bd. 6. Leipzig 1940. — ECKHARDT, H. u. B. OSTERTAG: Körperliche Erbkrankheiten. Leipzig 1940. — EGGEL: Zit. nach HAMPERL. — EHRLICH: Die sog. BECHTEREWSCHKE Krankheit. Berlin 1930. — EICHHORST: Zit. nach WEITZ, 1936. — EICKSTEDT, E. v.: Rassenkunde und Rassengeschichte der Menschheit, 2. Aufl. Stuttgart 1938. — EIGENBRODT: Über den Einfluß der Familiendisposition auf die Verbreitung der Diphtherie. *Dtsch. Vjschr. öff. Gesdh.pflege* **25** (1893). — ELLINGHAM: Zit. nach CATSCH. — EMMRICH: Spina bifida ect. *Med. J. D. Tübingen* 1936. — ENGEL, F.: Vergleichend-statistische Untersuchungen über die Verwertbarkeit von Familien-Anamnese und Eigenuntersuchungen. *Z. menschl. Vererbgslehre* **25**, H. 3 (1941). — ENKE, W.: (1) Unfallneurose und Konstitution. *Allg. ärztl. Z. Psychother.* **2** (1929). — (2) Motorik und Psychomotorik. In: *Handbuch der Erbbiologie*, Bd. 2. Berlin 1940. — (3) Körperbau und Charakter. Spezieller Teil. In: *Handbuch der Erbbiologie*, Bd. 2. Berlin 1940. — (4) Konstitutionsbiologische Methoden. In: *Handbuch der Erbbiologie*, Bd. 2. Berlin 1940. — EPPINGER, H. u. L. HESS: Die Vagotonie. Berlin 1910 (v. NOORDENS *Klin. Abh.* H. 9 u. 10). — EUGSTER, J.: Endemische Thyreopathie und Capillarbild. *Arch. Klaus-Stiftg* **17** (1942). — EULER, H. u. R. RITTER: Die Erbanlagen für Gebiß und Zähne. In: *Handbuch der Erbbiologie*, Bd. IV/2. Berlin 1940. — EWALD, G.: Temperament und Charakter. Berlin 1924.

FABER, A.: Untersuchungen über die Ätiologie und Pathogenese der angeborenen Hüftverrenkung. Leipzig 1938. — FÄSSLER, K.: Beiträge zu den Beziehungen zwischen Konstitution und Struma. *Med. Inaug.-Diss.* Zürich 1934. — FAHR: Zit. nach HART, 1923. — FALCONER, A. W.: Congenital ectodermal Defect. *Lancet* **1929 I**, 217. — FALTA, W.: (1) Der Infantilismus. In: *Handbuch der inneren Medizin*, herausgeg. von v. BERGMANN-STAEHELIN, 2. Aufl., Bd. IV/2. Berlin 1927. — (2) Die Erkrankungen der Blutdrüsen. In: *Handbuch der inneren Medizin*, herausgeg. von v. BERGMANN-STAEHELIN, 2. Aufl., Bd. IV/2. Berlin 1927. — FANCONI: Zöliakie. *Dtsch. med. Wschr.* **1938**, Nr 44 u. 45. — FATTOVICH, G.:

Kapillarmikroskopische Beobachtungen an psychisch anormalen Kindern. Ref. Zbl. Neur. **61**, 133 (1932). — FÉRÉ, CH.: Moderne Nervosität. Zweiter unveränderter Abdruck von „La famille névropathique“. Übersetzt von H. SCHNITZER. Berlin 1898. — FERRANINI, L.: Untersuchungen über die klinische Morphologie während der regressiven Lebensphase. Ref. Ber. Biol. **16**, 614 (1931). — FERRATA, A.: Della eosinophilia costituzionale. Arch. ital. di ematologia **1** (1923). — FERVERS, C.: Der Ausdruck des Kranken. München 1935. — FINKELSTEIN: Zit. nach LEDERER. — FISCHER, W.: Erbpsychologie der Säugetiere. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. V/1. Berlin 1939. — FISCHER, E.: Zum Konstitutionsbegriff. Klin. Wschr. **1924**, Nr 7. — FISCHER, G. H.: Über den Einfluß körperlicher Veranlagung auf das Persönlichkeitsbild. Zbl. Neur. **86**, 318 (1937). — FISCHER, H.: Zur Biologie der Degenerationszeichen und der Charakterforschung. Z. Neur. **62** (1920). — FLATOW, E.: Handschrift und Charakter. In: Die Biologie der Person, Bd. 2. Berlin-Wien 1931. — FLEISCHMANN, O.: Angeborener Schweißdrüsenmangel und Ozaena. Z. Laryng. usw. **20**, 503 (1931). — FLESS, W.: Die Hypophysenschwäche. Z. ärztl. Fortbildg **21**, 177 (1924). — FOCKEN: Zit. nach EHRLICH. — FOCKEN, E.: Isthmusstenose der Aorta und septische Endocarditis. Z. klin. Med. **100** (1924). — FRAENKEL, A.: Lungenkrankheiten. Berlin 1904. — FRANCESCETTI, A.: (1) Vererbung und Auge (Berichtsjahr 1938). Ophthalmologica. Z. Augenheilk. **97** (1939). — (2): Die Vererbung von Augenleiden. In: Kurzes Handbuch der Ophthalmologie, Bd. 1. Berlin 1930. — FRANCESCETTI, A. u. W. KLEIN: Über das Vorkommen hereditärer juveniler Maculadegeneration usw. Arch. Klaus-Stiftg **16** (1941). — FRANK: Zit. nach BORCHARDT. — FRANK, E.: (1) Zit. nach JAHREISS. — (2) Pathologie und Klinik des vegetativen Nervensystems. Verh. Ges. dtseh. Nervenärzte, 18. Jverslg Hamburg **1928**, 160f. — (3) Pathologie des vegetativen Systems. In: Handbuch der Neurologie, Bd. 6. Berlin 1936. — FRANKL, O.: Myom und Carcinom. Arch. Gynäk. **123** (1925). — FREDE, M.: Untersuchungen an der Wirbelsäule und an dem Extremitätenplexus der Ratte. Z. Morph. u. Anthropol. **33** (1934). — FRÉDÉRIC, J.: Beiträge zur Frage des Albinismus. Z. Morph. **10** (1907). — FREERKSEN, E.: Die Venen des menschlichen Handrückens. Z. Anat. **108** (1937). — FRENZEL, A.: Kiefer und Zähne als Entwicklungs-Diagnostikum einer gestörten körperseelischen Individualkonstitution. Ref. Zbl. Neur. **77**, 416 (1935). — FRERICHS: Zit. nach HANHART, 1940. — FREUD, S.: Zit. nach JAHREISS. — FREUND, W. A.: Zit. nach v. HANSEMANN. — FREY, H.: Scapula scaphoidea und Costa fluctuans sind keine Degenerationsmerkmale. Schweiz. med. Wschr. **1925 I**. — FRIEDBERG, CH. K.: Natur und Wesen des Syndroms: Abnorme Knochenbrüchigkeit, blaue Skleren und Schwerhörigkeit. Z. Konstit.lehre **15**, 779 (1931). — FRIEDEMANN, A.: Handbau und Charakterkunde. In: Handbuch der Charakterologie (UTITZ), Bd. 6. 1929. — FRISCHSEISEN-KÖHLER, J.: Das persönliche Tempo. Leipzig 1933. — FÜRST, TH.: (1) Methoden der konstitutionsbiologischen Diagnostik Stuttgart-Leipzig 1935. — (2) Eignung. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. 2. Berlin 1940.

GÄNSSLEN: Zit. nach LEHMANN und HARTLIEB. — GÄNSSLEN, M., K. LAMBRECHT u. M. WERNER: Erbbiologie und Erbpathologie der Kreislauforgane. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. IV/1. Berlin 1940. — GÄRTNER, R., C. H. HEIDENREICH u. G. SPRENGER: Der Rippenwinkel als Konstitutionsmerkmal. Züchtungskde **5** (1930). — GALANT, J. S.: Ein neues Konstitutionstypensystem der Frau. Schweiz. med. Wschr. **1927 II**. — GANTER, G.: (1) Über die einheitliche Reaktion der glatten Muskulatur des Menschen. Münch. med. Wschr. **1924**, Nr 7. — (2) Zit. nach MORAWITZ, 1936. — GEBERT: Zit. nach RATSCHOW und KLOSTERMANN. — GEHRI, G.: Gibt es bei Schilddrüsenkranken ein pathognomisch charakteristisches Kapillarbild? Schweiz. med. Wschr. **1930 II**, 1085. — GEISLER, E.: Die Bedeutung der konstitutionellen Disposition für die Erlangung einer schweren Staublungenerkrankung. Jena 1937. — GEISSLER, O.: (1) Der Erbgang der Tuberkulosehinfälligkeit in einer geschlossenen Sippe. Beitr. Klin. Tbk. **91** (1938). — (2) Der derzeitige Stand unseres Wissens vom Einfluß des Erbes und der Konstitution bei der Tuberkulose. Dtsch. Tbk.bl. **1941**, H. 10. — GELPKE: Über die Beziehungen des Sehorgans zum jugendlichen Schwachsinn. Halle 1904. — GEORGI, F. u. Ö. FISCHER: Humoralpathologie der Nervenkrankheiten. In: Handbuch der Neurologie, Bd. VII/1. Berlin 1935. — GERENDASI: Zit. nach SUCKOW, 1934. — GERHARDT: Zit. nach OPPENHEIM. Lehrbuch der Nervenkrankheiten, 6. Aufl. — GERLACH, P.: Die militärische Brauchbarkeit und Bewährung der Konstitutionstypen. Veröff. Heeresan.wes. **104** (1937). — GERLACH-LÜNEBURG, P.: Körperformung durch Heeresdienst. Leipzig 1942. — GESSELEVIČ, A. M.: Die Korrelation zwischen den Körperbautypen und den Blutgruppen usw. Z. Konstitut.lehre **17** (1932). — GEYER, H.: Über den Schlaf von Zwillingen. Dtsch. Ges. Vererbungswissenschaft 1937, S. 180. — GILFORD: Zit. nach JULIUS BAUER: Die konstitutionelle Disposition zu inneren Krankheiten, 3. Aufl. Berlin 1924. — GINS, H. A.: Immunbiologie und Schutzimpfungen. In: Handbuch der Viruskrankheiten (GLDMEISTER-HAAGEN-WALDMANN), Bd. 1. Jena 1939. — GLÄSMER, E.: Die Eigenart weiblicher Konstitution und die Notwendigkeit einer geschlechtsspezifischen Typenaufstellung. Z. Geburtsh. **96** (1929). — GLANZMANN, E.: Arachnodaktylie und Brachydaktylie. Mschr. Kinderheilk. **85** (1940). — GLATZEL, H.:

Fettsucht und Magersucht. In: Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von v. BERGMANN-STAEHELIN, 3. Aufl., Bd. VI/1. Berlin 1941. — GOERKE, M.: Die hereditären Erkrankungen des Cochlearis und seiner Endapparate. In: Handbuch der Neurologie, Bd. 16. Berlin 1936. — GOLDFLAM, S.: Über das weitere Schicksal von Individuen, denen die Sehnenreflexe fehlen. Z. Neur. 8 (1911). — GOLDSCHIEDER, A.: (1) Über die krankhafte Überempfindlichkeit und ihre Behandlung. Leipzig 1919. — (2) Über therapeutische Beeinflussung der Konstitution. Z. ärztl. Fortbildg 1930, Nr 12. — GORECZY, L.: Vegetatives Nervensystem und Immunität. Dtsch. med. Wschr. 1942 I, 114. — GOTTBORG, C. A.: Zur Frage der konstitutionellen Areflexie. Med. Inaug.-Diss. Hamburg 1928. — GOTTRON, H.: Familiäre Akrogerie. Arch. f. Dermat. 181 (1940). — GOTTSCHALDT, K.: Erbpsychologie der Elementarfunktionen der Begabung. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. V/1. Berlin 1939. — GOTTSTEIN: Zit. nach SCHIFF, 1926. — GOWERS, W.: A Lecture on Abiopathy. Lancet, April 1902. — GRAFE, E.: Die Krankheiten des Stoffwechsels und der Ernährung. In: Lehrbuch der inneren Medizin, 3. Aufl., Bd. 2. Berlin 1936. — GRIESINGER, W.: Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten, 2. Aufl. Stuttgart 1867. — GRIMM, H.: Vitale Lungkapazität und GÜNTHERScher Lungkapazitätsindex in Schlesien. Z. Rassenske 12 (1941). — GROBER, J.: Die Akklimatisation. Jena 1936. — GROEDEL, F.: THEO GROEDEL'S Untersuchungen zur Durchschnittsnorm des Elektrokardiogramms. Frankfurt a. M. 1920. — GROLL: Die „Hypoplasie“ des lymphatischen Apparates bei Kriegsteilnehmern. Münch. med. Wschr. 1919 I, 833. — GROOS, H.: Vitalkapazität und Körpergröße. Med. Inaug.-Diss. Hamburg 1940. — GROSSER, O.: Die Lehre vom spezifischen Eiweiß und die Morphologie usw. Anat. Anz. 53 (1920). — GROSSFELD: Zur Pathologie und Therapie der Colitis ulcerosa. Arch. Verdgskrkh. 36 (1926). — GROTE, L. R.: (1) Über klinischen und anthropologischen Habitus. Prakt. Arzt 12, H. 13/14 (1927). — (2) Über den Einfluß der Konstitution auf die Pathogenese der Magen-Darm-Erkrankungen. Halle 1920. — (3) Über den Normbegriff im ärztlichen Denken. Z. Konstit.lehre 8 (1922). — (4) Dtsch. med. Wschr. 1932 II, 1695. — (5) Grundzüge der Individualtherapie. In: Individualpathologie. Jena 1939. — GRUBE: Zit. nach HANHART, 1940. — GRUBER, G. B.: (1) Ein Beitrag zur konstitutionellen Seite der Arteriosklerosefrage. Zbl. Herzkrkh. 16 (1924). — (2) Zit. nach SIEMENS, 1940. — GRÜNEBERG: Zit. nach NACHTSHEIM, 1940. — GRUHLE, H.: Die Ursachen der jugendlichen Verwahrlosung und Kriminalität. Berlin 1912. — GUDZENT, F.: Gicht und Rheumatismus. Berlin 1928. — GÜNTHER, H.: Vitale Lungkapazität und Körpermasse. Z. menschl. Vererbgslehre 20 (1937). — GUINON u. SOUQUES: Zit. nach NAUNYN. — GUREWITSCH, M.: Motorische Eigentümlichkeiten, Körperbildung und Charakter. Zbl. Neur. 44, 555 (1926). — GUSKE, J.: Massenstatistische Untersuchungen über die Wechselbeziehungen von Blutgruppe und Krankheitsdisposition. Med. Inaug.-Diss. Berlin 1942. — GUTTMANN, L.: (1) Röntgendiagnostik des Gehirns und Rückenmarks. In: Handbuch der Neurologie, Bd. VII/2. Berlin 1936, S. 361. — (2) Beobachtungen bei Chorea minor. Z. Neur. 107 (1927). — GUTTMANN, M.: Zur Klassifikation der körperlichen Leistungsfähigkeit des Menschen. Z. Konstit.lehre 10, 631 (1925). — GUTZEIT, K. u. W. LEHMANN: Erbpathologie des Verdauungsapparates. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. IV/2. Berlin 1940.

HAAG, E.: Konstitution und allergische Krankheiten. Jb. allerg. Krkh. 1 (1937). — HAAGEDOORN: Zit. nach SCHIFF, 1926. — HAAS, E.: Über die Beziehungen von Menarche, Körpergröße und einigen sonstigen Körperbaumerkmalen. Med. Inaug.-Diss. Berlin 1943. — HAASE, L.: Über das Syndrom der Akrocephalosyndaktylie. Jena 1943. — HACKENBROCH: Zit. nach ECKHARDT, 1940. — HÄNTZSCHEL, K.: Die eugenische Bedeutung der angeborenen Spaltbildungen im Bereiche von Lippe, Kiefer und Gaumen. Med. Inaug.-Diss. Leipzig 1935. — HAHN, H.: Abschließende Betrachtungen zu einer systematischen Untersuchung des Geschmacksinnes. 1. Mitt. Die geschmackserregenden Stoffe. Klin. Wschr. 1943. — HAHN, M.: Natürliche Immunität (Resistenz). In: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen (KOLLE-KRAUS-UHLENHUTH), 3. Aufl., Bd. I/2. Jena-Berlin-Wien 1929. — HAMBURGER, F.: Über die Dispositionsprophylaxe im Kindesalter. Dtsch. Tbk.bl. 1942, 178. — HAMMER: Zit. nach HART, 1923. — HAMMAR, J. A.: Über Konstitutionsforschung in der normalen Anatomie. Anat. Anz. 49, 449 (1916). — HAMPERL, H.: Über die Präkanzerose. Wien. klin. Wschr. 1941 I, 780. — HANGARTER, W.: (1) Erbliche Disposition bei chronischer Arthritis. Z. Konstit.lehre 16 (1931). — (2) Chronische Arthritis, Erbanlage und Allergie. Dtsch. med. Wschr. 1937 II, 1215. — (3) Das Erbbild der rheumatischen und chronischen Gelenkerkrankungen. Dresden u. Leipzig 1939. — HANHART, E.: (1) Zur Kenntnis der Beziehungen zwischen affektiver und vegetativer Übererregbarkeit. Nervenarzt 1934, 57. — (2) Altersdisposition und Krankheit. In: Individualpathologie. Jena 1939. — (3) Erbpathologie des Stoffwechsels. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. IV/2. Berlin 1940. — (4) Vererbung und Konstitution bei Allergie. In: Allergie (BERGER und HANSEN). Leipzig 1940. — (5) Über die dispositionelle Bedeutung der sog. Entartungszeichen. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. 2, S. 545. Berlin 1940. — (6) Über heredo-degenerativen Zwergwuchs mit Dystrophia adiposogenitalis. Arch. Klaus-Stiftg 1 (1925). —

(7) Vegetative Übererregbarkeit und allergische Diathese. Schweiz. med. Wschr. 1941, Nr. 12. — HANSE, A.: Persönlichkeitsgefüge und Krankheit. Stuttgart-Leipzig 1938. — HANSEMANN, D. v.: Über das konditionale Denken in der Medizin. Berlin 1912. — HANSEN, K.: (1) Die psychische Beeinflussung des vegetativen Nervensystems. Naturwiss. 1928, 931. — (2) Allergie und Konstitution. In: Konstitution, Wesen, Bedeutung, Stimmung. Leipzig 1935. — (3) Nervensystem und Allergie. In: Allergie. Leipzig 1940. — HANSER: Zit. nach HAMPERL. — HART, C.: (1) Über den Locus minoris resistentiae. Z. ärztl. Fortbildg 19 (1922). — (2) Konstitution und Disposition. Erg. Path. 20, 1. Abt. (1922). — (3) Die Lehre vom Status thymico-lymphaticus. München 1923. — HASSELBACH, H. v.: Die Endangitis obliterans. Leipzig 1939. — HASSELWANDER: Über die individuelle Häufung von Variationserscheinungen am Extremitätenskelett. Verh. dtsh. anat. Ges. Marburg 1921. — HASSMANN, K.: Zur Pathogenese des intestinalen Infantilismus. Stuttgart 1940. — HAYEK, H. v.: Immunbiologie, Dispositions- und Konstitutionsforschung. Berlin 1921. — HEIJL, C.: Über Retiniten unbekanntem Ursprungs. Berlin 1937. — HEIMBERGER, H.: Experimentelle Kapillaruntersuchungen beim Menschen. Klin. Wschr. 1925, Nr. 27. — HEINZE, H.: Psychopathische Persönlichkeiten. Allgemeiner und klinischer Teil. In: GÜTT'S Handbuch der Erbkrankheiten, Bd. 4. Leipzig 1942. — HELLBRON, J.: Das Auge. In: Biologie der Person, Bd. 3. Berlin-Wien 1930. — HELMCHEN, H.: Demonstration im Ambulatorium für Konstitutionsmedizin an der Charité. Konstitutions- und Erbbiologie. Leipzig 1934. — HENCKEL, K. O.: (1) Die Korrelation von Habitus und Erkrankung. Klin. Wschr. 1924 II, 1670. — (2) Studien über den konstitutionellen Habitus der Schizophrenen und Manisch-Depressiven. Z. Konstit.lehre 11 (1925). — HENNEBERG: Zit. nach CURTIUS, 1939. — HENRY, M.: De l'hérédité directe et similaire dans la chorée de SYDENHAM. Thèse de Paris 1909. — HERSCHAN, O.: Hypertrichosis beim weiblichen Geschlecht und ihre Beziehungen zu Konstitutionsanomalien. Z. Sex.wiss. 14 (1927). — HERTZ, TH.: Pharmakodynamische Untersuchungen an Konstitutionstypen. Z. Neur. 134 (1931). — HERZ: Zit. nach JUL. BAUER, 1921, S. 342. — HESS: Arcus senilis, virilis und juvenilis. Neur. Zbl. 1918, 770. — HESS, W. R.: Über die Wechselbeziehungen zwischen psychischen und vegetativen Funktionen. Zürich-Leipzig-Berlin 1925. — HILGENREINER: Zit. nach ECKHARDT, 1940. — HILLER, FR.: Die Zirkulationsstörungen des Rückenmarks und Gehirns. In: Handbuch der Neurologie, Bd. 11. 1936. — HIRSCH, O.: Blutzuckerbelastungsproben zur blutchemischen Fundierung der Körperbautypen. Z. Neur. 140 (1932). — HIRSCH, S.: Das Altern und Sterben des Menschen. In BETHÉ-BERGMANN'S Handbuch der Physiologie, Bd. 18. 1926. — HIRSSFELD, L.: Konstitutionsserologie und Blutgruppenforschung. Berlin 1928. — HIS, W., M. v. PFAUNDLER u. B. BLOCH: Über Wesen und Behandlung der Diathesen. Wiesbaden 1911. — HÖEDE, K.: Erbpathologie der menschlichen Haut. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. 3. Berlin 1940. — HÖJER: Zit. nach EUGSTER. Arch. Klaus-Stiftg 10, 140 (1935). — HOEPFNER: Zit. bei JAENSCH und GUNDERMANN, sowie SUCKOW. — HOEPFNER, TH.: Die Strukturbilder der menschlichen Nagelfalzkapillaren und ihre Bedeutung im Zusammenhang mit Schilddrüsenerkrankungen sowie gewissen Schwachsinn- und Neuroseformen. Veröff. Med.verw. 26 (1928). — HOFF, F.: (1) Zit. nach LEHMANN und HARTLEB. — (2) Klinische Studien über dermatographische Erscheinungen. Dtsch. Z. Nervenheilk. 133 (1933). — (3) Vegetatives Nervensystem und innere Sekretion. In: Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie, 2. Aufl. Jena 1937. — HOFFMANN, H. F.: (1) Das Problem des Charakteraufbaus. Berlin 1926. — (2) Die erbbiologischen Ergebnisse in der Neurosenlehre. In: Erblehre und Rassenhygiene im völkischen Staat. München 1934. — (3) Erbpsychologie der Höchstbegabungen. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. V/1. Berlin 1939. — HOFMEIER, K.: Pädiatrische Forderungen bei der Leitung der Geburt. Dtsch. med. Wschr. 1940 I, 1092. — HOFSTÄTTER: Die Prognose der Funktionsschwäche der Ovarien. Arch. Gynäk. 127 (1925). — HOLFELDER, H.: Der hochsitzende Speiseröhrenkrebs, eine häufige Folgekrankheit der idiopathischen Speiseröhrenverengung. Fortschr. z. Röntgenstr. 53, H. 3 (1936). — HOKE, E.: Frühdiagnose der Lungentuberkulose. Beih. z. Med. Klin. 1924. — HOLLO, J. u. E. HOLLO-WEIL: Experimentelle Analyse der subfebrilen Temperaturen. Berl. klin. Wschr. 1918 I, 640. — HOLUB, A.: Die Lehre von der Organminderwertigkeit. Leipzig 1931. — HORSTER, H.: Über die Ursache der erhöhten Anfälligkeit des zuckerkranken Organismus für Infektionen. Habilschrift Würzburg 1933. — HUCHARD: Zit. nach C. HART, 1923. — HUECK, W.: (1) Über das Mesenchym. Beitr. path. Anat. 66 (1920). — (2) Morphologische Pathologie. Leipzig 1937. — HUECK, H. u. F. EMMERICH: Konstitutionstypen und chirurgische Krankheiten. Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 40 (1927/28). — HUFELAND, C. W.: Enchiridion medicum, 2. verm. Aufl. Berlin 1836. — HUTH, A.: Ernährungszustand und Körpermasse. Z. Kinderheilk. 30 (1921).

IDELBERGER, K.: (1) Die Zwillingspathologie des angeborenen Klumpfußes. Stuttgart 1939. — (2) Ist der angeborene Klumpfuß ein Erbleiden? Erbarzt 1940, H. 9. — ICKERT: Zit. nach CATSCH.

JACQUELIN, A. u. H. BONNET: Acrocyanose et terrain morphologique. Ref. Zbl. Neur. 71, 562 (1934). — JÄCKLI, W.: Ein Fall von infantiler Poikilodermie kombiniert mit Alopecie,

Mikrodontie und frühzeitiger Cataracta complicata. Mschr. Kinderheilk. 78 (1939). — JAEGER, F.: Krampfadern, Hämorrhoiden, Krampfaderbruch, ihre Entstehung und ihre Behandlung. Leipzig 1941. — JAENSCH, E.: Die Fortbildung der Eidetik. In: Die Biologie der Person, Bd. 2. Berlin-Wien 1931. — JAENSCH, P. A.: Keratoconus, die Ergebnisse der letzten 20 Jahre. Zbl. Ophthalm. 21 (1929). — JAENSCH, W.: (1) Grundzüge einer Physiologie und Klinik der psychophysischen Persönlichkeit. Berlin 1926. — (2) Diskuss.bemerkungen. Zbl. Neur. 50, 334 (1928). — (3) Die Eidetikertypen und ihre klinischen Beziehungen. In: Die Biologie der Person, Bd. 2. Berlin-Wien 1931. — (4) Konstitutionstypologie in Klinik, Persönlichkeits- und Rasseforschung. In: Konstitutions- und Erbbiologie in der Praxis der Medizin. Leipzig 1934. — (5) Psychophysiologische Konstitutionsdiagnostik. In: Handbuch der jugendärztlichen Arbeitsmethoden (W. ZELLER), Bd. 1. Leipzig 1938. — JAENSCH, W. u. K. PULVERMÜLLER: Konstitutionstherapie und Entwicklungsstörungen. Stuttgart 1939. — JAFFÉ u. STERNBERG: Zit. nach C. HART, 1923. — JAHN, D.: (1) Über die Beeinflussbarkeit des Energiestoffwechsels durch vegetative Reaktionen. Dtsch. Arch. klin. Med. 166 (1930). — (2) Die Funktionsstörungen des Stoffwechsels als Ursache klinischer Zeichen der Asthenie. Klin. Wschr. 1931 II, 2116. — (3) Die körperlichen Grundlagen der psychasthenischen Konstitution. Nervenarzt 7, 225 (1934). — JAHN, D. u. H. GREVING: Untersuchungen über die körperlichen Störungen bei katatonen Stuporen. Arch. f. Psychiatr. 105 (1936). — JAHREIS, W.: Die sog. Organneurosen. In: Handbuch der Neurologie, Bd. 17. Berlin 1935. — JAKOB, A.: Cortex und extrapyramidales System. Zbl. Neur. 35, 212 (1924). — JASPERS, K.: Allgemeine Psychopathologie, 2. Aufl. 1920. — JENTSCH, E.: Über die klinische Bedeutung der Degenerationszeichen. Mschr. Psychiatr. 41 (1917). — JESSERER, H.: Die Bedeutung des Elektrolytgleichgewichts für die Reaktionslage des vegetativen Nervensystems. Dtsch. med. Wschr. 1942 I, 657. — JOLT-RAIN, E.: Hämoklasie und periphere Störungen. Ref. Zbl. Neur. 71, 557 (1934). — JONES: Zit. nach GRAFE und W. BERGER. — JORES, A.: Die Krankheiten des Hypophysenzwischenhirnsystems. In: Handbuch der Neurologie, Bd. 15. Berlin 1937. — JOSLIN: Zit. nach HANHART, 1940. — JUNKERSDORF, P. u. FR. LIESENFELD: Stoffwechselversuche an zwei „Hungerkünstlern“. Pflügers Arch. 214 (1926). — JUST, G.: (1) Vererbung und Erziehung. Berlin 1930. — (2) Erbpsychologie der Schulbegabung. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. V/1. Berlin 1939.

KÄMMERER, H.: (1) Allergische Diathese und allergische Erkrankungen, 2. Aufl. München 1934. — (2) Neuere Erkenntnisse und Forschungen über allergische Erkrankungen. Erg. inn. Med. 32 (1927). — KAHLER, H. K.: Capillarformen bei Schwachsinnigen und ihre Beziehungen zur geistigen Entwicklung. Arch. f. Psychiatr. 81 (1927). — KAHLER: Zit. nach HECHST. Arch. f. Psychiatr. 97 (1932). — KAHN, E.: Die psychopathischen Persönlichkeiten. In: BUMKES Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. V/1. Berlin 1928. — KALISKO: Zit. nach BORCHARDT, 1930. — KALK, H.: Fortschritte der Laparoskopie. Dtsch. med. Wschr. 1942 I, 678. — KOLLE, K.: Der Habitus der männlichen Zirkulären. Arch. f. Psychiatr. 77 (1926). — KARGER: Zit. nach SUCKOW, 1934. — KARPLUS, J. P.: Variabilität und Vererbung am Zentralnervensystem des Menschen und einiger Säugetiere. Leipzig u. Wien 1921. — KASHIMURA: Zit. nach CURTIUS. Dtsch. Arch. klin. Med. 162 (1928). — KAUFMANN: (1) Zit. nach BURKHARDT. — (2) Zit. nach BORCHARDT. — KAUFMANN, C.: Die therapeutische Anwendung weiblicher Keimdrüsenhormone. Dtsch. med. Wschr. 1935 I, 861. — KAUFMANN, E.: Die Konstitution der Ulcuskranken. Z. menschl. Vererbgslehre 1943 (im Druck). — KAUFMANN, LUISE: Zit. nach C. HART, 1923. — KAUP, J.: Bedeutung des Normbegriffs für die Personallehre. In: Biologie der Person, Bd. 1. Berlin-Wien 1926. — KEHRER, F.: (1) Erblichkeit und Nervenleiden. Berlin 1928. — (2) Erbliche organische Nervenkrankheiten. Allgemeine Einleitung. In: Handbuch der Neurologie, Bd. 16. Berlin 1936. — KEMNITZ, M. v.: Der asthenische Infantilismus. Arch. Rassenbiol. 10 (1913). — KEMP, T.: Altern und Lebensdauer. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. 2. Berlin 1940. — KENNEDY u. WEBER: Zit. nach K. H. BAUER, 1940. — KESCHNER u. DAVISOHN: Zit. nach HILLER. — KLESER, W.: Die sog. Flughaut beim Menschen, ihre Beziehung zum Status dysraphicus und ihre Erblichkeit. Z. menschl. Vererbgslehre 23 (1939). — KRNH, B.: Die Schizophrenie. In: A. GÜTT'S Handbuch der Erbkrankheiten, Bd. 2. Leipzig 1940. — KIRSCHNER, K. H.: Über den Status varicosus und die Bedeutung der Konstitution für die Entstehung der Varizen. Jena 1939. — KIRSTEN: Zit. nach ECKHARDT-OSTERTAG. — KISCH: Zit. nach LICHTWITZ, 1927. — KISSKALT, K.: (1) Die Ermittlung der Disposition zu Infektionskrankheiten. Z. Hyg. 78 (1914). — (2) Die Disposition als Funktion der Schädigungsdosis. Münch. med. Wschr. 1927 I, 835. — (3) Die Disposition des Darms zu bakteriellen Erkrankungen in Abhängigkeit von Bakterienzahl und Schädigungsdosis. Arch. f. Hyg. 101 (1929). — (4) Über Darmdisposition. Forschgn u. Fortschr., Febr. 1930. — KLAGES, L.: (1) Handschrift und Charakter, 8.—10. Aufl. Leipzig 1926. — (2) Persönlichkeit. Einführung in die Charakterkunde. Zürich u. Potsdam 1927. — KLAPP: Zit. nach HUECK und EMMERICH. — KLARE, K.: (1) Exsudative Diathese und Tuberkulose im Kindesalter. Beiheft Prakt. Tbk.bl. 1929. — (2) Konstitution und Tuberkulose

im Kindesalter. Leipzig 1934. — (3) Über konstitutionelle Zusammenhänge bei der kindlichen Tuberkulose. *Klin. Wschr.* 1935 I, 65. — KLEIST: Zit. nach MEGGENDORFER, 1939. — KLIENECKER: Zit. nach C. HART, 1923. — KLOTZ, M.: Exsudative Diathese. In: Handbuch der inneren Medizin, herausgeg. von v. BERGMANN-STAEHELIN, 2. Aufl., Bd. IV/1. 1926. — KLINKERT, D.: (1) Das Problem der konstitutionellen Eosinophilie. *Z. klin. Med.* 89. — (2) Über familiäre (erbliche) Eosinophilie. *Berl. klin. Wschr.* 1911 I, 938. — KNITTEL, G.: Die JAENSCHsche und die OTFRIED MÜLLERSche Auffassung des Kapillarbildes bei Schwachsinnigen. *Klin. Wschr.* 1930 II, 2389. — KNORRE, G. O. v.: Ein angeborener Ekto-dermaldefekt und seine Vererbung. *Z. menschl. Vererbgslehre* 20 (1937). — KOCH, Fr. E.: Beitrag zur Resistenzfrage. *Hippokrates* 12, 1000 (1941). — KOCH, W.: (1) Über Lebensbegrenzung bei Organmißbildungen und ihre Ursachen. *Beitr. path. Anat.* 96 (1936). — (2) Über die russisch-rumänische Kastratensekte der Skopzen. Jena 1921. — KOGERER, H.: Spezielle klinische Prognose und Psychotherapie. *Kongr.ber. 2. Tagg dtsch. allg. ärztl. Ges. Psychotherapie, Düsseldorf 1938.* — KOLLE, W. u. R. PRIGGE: Die Grundlagen der Lehre von der erworbenen aktiven und passiven Immunität. In: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von KOLLE-KRAUS-UHLENHUTH, 3. Aufl., Bd. I/1. Jena-Berlin-Wien 1929. — KOLLER, S.: Allgemeine statistische Methoden in speziellem Blick auf die menschliche Erblehre. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. 2. Berlin 1940. — KORKHAUS, G.: (1) Anomale Merkmale der äußeren Kronen- und Wurzelform und die Frage ihrer erblichen Bedingtheit. *Dtsch. Mschr. Zahnheilk.* 1930, 593. — (2) The changes in the form of the jaws and in the position of the teeth produced by acromegaly. *Internat. J. Orthodont. etc.* 1929 (1933), 160. — (3) Briefl. Mitt. 1942. — KRALLINGER, H. F.: Leistung und Formmerkmale unter dem Gesichtspunkt der neuzeitlichen Vererbungsforschung an Haustieren. *Züchtungskde* 5 (1930). — KRAUS, F.: (1) Allgemeine und spezielle Pathologie der Person. Allgemeiner Teil. Leipzig 1919. — (2) Allgemeine und spezielle Pathologie der Person. Besonderer Teil I: Tiefenperson. Leipzig 1926. — (3) Konstitutionstherapie. *Dtsch. med. Wschr.* 1922 I, 5. — KREBS, H.: Zit. nach THUMS. *Dtsch. med. Wschr.* 1941 I, 663. — KREHL, L. v.: (1) Pathologische Physiologie, 10. Aufl. Leipzig 1920. — (2) Zit. nach C. HART, 1923. — (3) Krankheitsform und Persönlichkeit. Leipzig 1929. — KREISS, Ph.: Über hereditären Tremor. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 44 (1912). — KRETSCHMER, E.: (1) Medizinische Psychologie, 4. Aufl. Leipzig 1930. — (2) Körperbau und Konstitution. In: Handbuch der Neurologie, Bd. 6. Berlin 1936. — (3) Körperbau und Charakter, 13. u. 14. Aufl. Berlin 1940. — (4) Körperbau und Charakter. Allgemeiner Teil. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. 2. 1940. — (5) Der Tonus als Konstitutionsproblem. *Z. Neur.* 171 (1941). — KRETSCHMER, E. u. W. ENKE: Die Persönlichkeit des Athletikers. Leipzig 1936. — KRETZ, R.: Schuttkörperbildung und Immunität. In ASCHOFF: Pathologische Anatomie, 4. Aufl., Bd. 1. Jena 1919. — KREYENBERG, G.: (1) Kapillaren und Schwachsinn. *Arch. f. Psychiatr.* 88 (1929). — (2) Der Mongolismus. In: Handbuch der Neurologie, Bd. 16. Berlin 1936. — KRÖNING, F.: Genetik der Krebsgeschwülste der Tiere. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. IV/2. Berlin 1940. — KROH, O.: (1) Experimentelle Beiträge zur Typenkunde, Bd. 1–3. Leipzig 1929, 1932, 1934. — (2) Erbpsychologie der Berufsneigung sowie der Sonderbegabungen. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. V/1. Berlin 1939. — KROLL, M.: Die neuropathologischen Syndrome. Berlin 1929. — KRONACHER, C. u. BÖTTGER: Konstitution. In STANG-WIRTH: Tierheilkunde und Tierzucht, Bd. 6. 1929. — KRONACHER, C., BÖTTGER u. W. SCHÄPER: Körperbau, Blutwerte, Konstitution und Leistung, 2. Teil. *Ref. Züchtungskde* 5 (1930). — KÜHN, A.: (1) Vererbung und Entwicklungsphysiologie. In: Erbbiologie. Leipzig 1935. — (2) Physiologie der Vererbung. *Naturwiss.* 23, H. 1, 1–10 (1935). — KÜHNE: (1) Zit. nach H. ECKHARDT. — (2) Die Vererbung der Variationen der menschlichen Wirbelsäule. *Z. Morph. Anthrop.* 30 (1931). — KÜHNEL, G.: Die Indexberechnung der weiblichen Körperbautypen. *Z. Neur.* 134 (1931). — KÜSTNER, H.: Die Wanderniere. *Med. Klin.* 1941 I, 1011. — KUNZ, H.: Zur grundsätzlichen Kritik der Individualpathologie. *Z. Neur.* 116 (1928). — KUBAS, B.: Sympathicusreizversuche an den Konstitutionen. *Z. Neur.* 163 (1940). — KUTSCHERA, A.: Tuberkulosebereitschaft und Tuberkuloseabwehr. *Infektion und Konstitution.* Stuttgart 1932. — KYLIN: Zit. nach KÄMMERER.

LÄMPE u. SAUPE: Zit. nach HART, 1923. — LAIGNEL-LAVASTINE: (1) Cuti-réaction à l'histamine dans l'acrocyanose. *Ref. Zbl. Neur.* 71, 560 (1934). — (2) Vortr. *Ref. Verh. Ges. dtsch. Nervenärzte* 18, 196 (1928). — LANDAU, A. u. R. HERMAN: Chronische Akrocyanose mit RAYNAUDSchem Syndrom. *Ref. Zbl. Neur.* 70, 547 (1934). — LANDAUER, W.: Untersuchungen über das Krüperhuhn. *Gegenbaurs Jb.*, 2. Abt. 32, H. 3 (1933). — LANG, Th.: Dritter Beitrag zur Frage nach der genetischen Bedingtheit der Homosexualität. *Z. Neur.* 162 (1933). — LANGE, J.: (1) Psychopathie und Erbpflege. Berlin 1934. — (2) Umwelt und Erbgut. *Dtsch. med. Wschr.* 1937 II, 1429. — (3) Das zirkuläre Irresein. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. V/2, S. 891. 1939. — (4) Die Folgen der Entmannung Erwachsener. Leipzig 1934. — (5) Zit. nach MEGGENDORFER, 1939. — LANGE-COSACK, H.: Spätschicksale atrophischer Säuglinge. Leipzig 1939. — LANGEELAN, J. W.: Die nervösen Stigmata der Asthenia universalis. *Neur. Zbl.* 1911, 578. — LANGROD: Zit. nach SUCKOW, 1934. —

- LATTES, L.: Die Individualität des Blutes. Übersetzt von F. SCHIFF. Berlin 1925. —
LEBZELTER, V.: Konstitution und Rasse. In: Biologie der Person, Bd. 1. Berlin-Wien
1926. — LEDERER, E. v. u. J. KÖNIG: Die Hypermotilität im Kindesalter. Stuttgart 1938. —
LEDERER, R.: Kinderheilkunde. H. 1 von Konstitutionspathologie in den med. Spezial-
wissenschaften. Berlin 1924. — LEERS, H. u. E. SCHOLZ: Die erbliche Ataxie. Z. menschl.
Vererbslehre **22** (1939). — VAN LEEUWEN: Zit. nach JUL. BAUER. The Harvey Lec-
tures 1932/33. — LEHMANN, G.: Die Funktion der menschlichen Nase als Staubfilter.
Arb.physiol. **7** (1933). — LEHMANN, G. u. A. SZAKÁLL: Vergleichende anthropometri-
sche und funktionelle Untersuchungen an Jugendlichen. Arb.physiol. **11** (1940). —
LEHMANN, W.: Die Bedeutung der Erbveranlagung bei der Entstehung der Rachitis. Z.
Kinderheilk. **57** (1936). — LEHMANN, W. u. J. HARTLIEB: Kapillaren bei Zwillingen. Z.
menschl. Vererbslehre **21** (1937). — LEHR: Zit. nach OPPENHEIM. Lehrbuch der Nerven-
krankheiten, 6. Aufl. — LEIMBACH, G.: Fokalinfection durch Dystopie. Zbl. Chir. **1941**,
H. 22, 1044. — LENNÉ: Zit. nach GUZZENT, 1928. — LENTZ: Zit. nach PEUST. — LENZ, F.:
(1) Die krankhaften Erbanlagen. In: BAUR-FISCHER-LENZ: Menschliche Erblichkeitslehre,
3. Aufl. München 1927. — (2) Erbliche Diathesen. In: BAUR-FISCHER-LENZ: Menschliche
Erblehre, 4. Aufl., Bd. 1. München 1936. — LEONO: Zit. Handbuch der Erbbiologie,
Bd. IV/2, S. 1069. — LERSCH, PH.: (1) Zit. nach R. THIELE. — (2) Die Bedeutung der
mimischen Ausdruckserscheinungen für die Beurteilung der Persönlichkeit. In: Biologie der
Person, Bd. 2. Berlin-Wien 1931. — (3) Seele und Welt. Leipzig 1941. — LESSER: Anomalien
der Hautfärbung. In: Spezielle Pathologie und Therapie (ZIEMSEN), Bd. 14. Leipzig
1884. — LEVINE, NEAL: Zit. in Handbuch der Erbbiologie, Bd. IV/2, S. 1066. — LEWAN-
DOWSKY, M.: (1) Die Sehnenreflexe. In: Handbuch der Neurologie. Berlin 1910. — (2) Die
neuere Entwicklung unserer Kenntnisse vom sympathischen Nervensystem. Neur. Zbl.
1913, 74. — LEWY, F. H.: (1) Zit. nach KEHRER. — (2) Ausdrucksbewegungen und
Charaktertypen. Zbl. Neur. **40**, 750 (1925). — LICHTENSTEIN, H. u. A. KNORR: Über einige
Fälle von fortschreitender Schwerhörigkeit bei hereditärer Ataxie. Dtsch. Z. Nerven-
heilk. **114** (1930). — LICHTWITZ, L.: (1) Fettsucht. In: Handbuch der inneren Medizin
(v. BERGMANN-STAEHELIN), 2. Aufl., Bd. IV/1. Berlin 1927. — (2) Pathologie der Funk-
tionen und Regulationen. Leiden 1936. — LICHTWITZ, L. u. E. STEINITZ: Die Gicht. In:
Handbuch der inneren Medizin (v. BERGMANN-STAEHELIN), Bd. IV/2. Berlin 1926. — LIEP-
MANN: Psychomotorische Studien der Konstitutionsforschung. Verh. Ges. dtsh. Nerven-
ärzte, 17. Jverslg Leipzig 1928. — LISSNER: Zit. nach W. BERGER, 1940. — LIPSCHÜTZ, CL.:
Innere Sekretion und Persönlichkeit. Jb. Charakterol. **2/3** (1926). — LÖHLEIN, W.: Erbliche
Fehlbildungen als Ursache verminderter Widerstandsfähigkeit vom Standpunkt des Augen-
arztes. Graefes Arch. **136** (1936). — LOESCHKE: Ref. Med. Klin., 6. Mai 1932. — LÖWEN-
STEIN, O.: Muskeltonus und Konstitution. Mschr. Psychiatr. **70** (1928). — LOEWI u. NAVRA-
TIL: Zit. nach SCHLE. — LÖWY, M.: (1) Versuch einer „motorischen Psychologie“ mit
Ausblicken in die Charakterologie. Jb. Charakterol. **6** (1929). — LOHMANN: Zit. nach ROSE-
MANN. — LOOSER: Zit. nach WISSING. — LOTTIG, H.: Hamburger Zwillingstudien. Leipzig
1931. — LOTZE, R. H.: Allgemeine Pathologie und Therapie als mechanische Naturwissen-
schaften, 2. Aufl., 1. Buch. Leipzig 1848. — LUBARSCH: (1) Die Cellularpathologie und ihre
Stellung in der modernen Medizin, insbesondere in der Konstitutionslehre. Jkurse ärztl.
Fortbildg **1915**. — (2) Zit. nach C. HART, 1923. — LUBOSCH, W.: Grundriß der wissen-
schaftlichen Anatomie. Leipzig 1925. — LÜTGERATH, F.: Untersuchungen über Lungen-
tuberkulosen, die mit Gold behandelt wurden. Dtsch. Tbk.bl. **15** (1941). — LÜTHY, F.:
Über die hepato-lentikuläre Degeneration. Dtsch. Z. Nervenheilk. **123** (1932). — LUTZ, M.:
Untersuchungen über Keratitis parenchymatosa usw. Dtsch. med. Wschr. **1940 II**, 1295. —
LUXENBURGER, H.: (1) Tuberkulose als Todesursache in den Geschwisterschaften Schizo-
phrener, Manisch-Depressiver und der Durchschnittsbevölkerung. (Ein Beitrag zum Kon-
stitutionsproblem.) Z. Neur. **109** (1927). — (2) (1936). Zit. in Dtsch. Ges. Vererbungswiss.,
9. Hauptverslg Frankfurt 1937, S. 216. — LWOFF, CORNÉL u. TARGOWLA: Zit. nach
E. STRAUS. — LYON, E.: Elephantiasis auf erblicher Anlage. Z. Kinderheilk. **39** (1925).
- MACKENZIE, J. M.: Zit. nach BODE und KNOP. — MAGNUS, G.: Über Krampfadern und
den varikösen Symptomenkomplex. Klin. Wschr. **1926 II**, 1449. — MAINZER: Zit. nach
GÜNTHER, 1935. — MALL, G.: Der Kohlenhydratstoffwechsel der Konstitutionstypen.
1. Mitt.: Die Wirkung von Schilddrüsenhormon auf den Blutzuckerspiegel. Z. Neur. **171**
(1941). — MALSBERG, V. D.: Die Zellengröße als Form- und Leistungsfaktor bei den land-
wirtschaftlichen Nutztieren. Arb. dtsh. Ges. Züchtgskde **10** (1911). — MANGOLD, O.:
Die Bedeutung der Keimblätter in der Entwicklung. Naturwiss. **1925**, H. 11/12. — MANZ, W.:
Über albinotische Menschenaugen. Graefes Arch. **24** (1878). — MARANNON, G.: Acrocya-
nos et glandes génitales. Ref. Zbl. Neur. **71**, 563 (1934). — MARCHAND: Zit. nach C. HART,
1923. — MARESCH: Zit. nach GÄNSSLEN, LAMBRECHT und WERNER. — MARINESCO, G.,
A. BRUCH u. G. BUTTU: Recherches sur la corrélation entre les capillaires et la constitution.
Ref. Zbl. Neur. **66**, 211 (1933). — MARTIN, H. O.: Sella turcica und Konstitution. Leipzig
1941. — MARTIN, R.: (1) Anthropometrie. Anleitung zu selbständigen anthropologischen

Erhebungen und deren statistischer Verarbeitung. Berlin 1925. — (2) Lehrbuch der Anthropologie, 2. Aufl. Jena 1928. — MARTINI, P. u. A. PIERACH: Der niedere Blutdruck und der Symptomenkomplex der Hypotonie. *Klin. Wschr.* **1926 II**, 1809, 1857. — MARTOS: Zit. nach M. HAHN. — MARX, E.: Zit. nach M. HAHN. — MARX, H.: (1) Recension von MARTIN, Sella turcica und Konstitution *Klin. Wschr.* **1941 I**, 522. — (2) Innere Sekretion. In: *Handbuch der inneren Medizin*, 3. Aufl., Bd. VI/1. Berlin 1941. — MASSLOW, M.: Zit. nach v. PFAUNDLER, 1931, S. 646. — MATHES, P.: (1) Der Infantilismus, die Asthenie und deren Beziehungen zum Nervensystem. Berlin 1912. — (2) Die Konstitutionstypen des Weibes. In: HALBAN-SEITZs Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 3. 1924. — MAUZ: (1) Zit. nach KÜHN. — (2) Ref. von W. JAENSCH: Grundzüge einer Physiologie und Klinik der psychophysischen Persönlichkeit. *Zbl. Neur.* **46**, 534 (1927). — (3) Zit. nach K. CONRAD: Die erbliche Fallsucht. In: GÜTTs Handbuch der Erbkrankheiten, Bd. 3. Leipzig 1940. — MAYER, A.: (1) Unterschiede der Frauen untereinander (Pathologie). Für die Gynäkologie wichtige Konstitutionsanomalien. In: *Handbuch der Gynäkologie*, Bd. 3, S. 386f. — (2) Die Konstitution in der Geburtshilfe und Gynäkologie. Stuttgart 1938. — (3) Bedeutung der genitalen Hypoplasie. *Dtsch. med. Wschr.* **1941 I**, 1150. — MAYER-LIST, R.: Über die Ursachen fleckförmiger Anordnung vasonerotischer Veränderungen an der Haut. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **148** (1925). — MAYER-LIST, R. u. G. HÜBENER: Die Kapillarmikroskopie in ihrer Bedeutung für die Zwillingsforschung, zugleich ein Beitrag zur idiotypischen Bedingtheit des vegetativen Gefäßsyndroms. *Münch. med. Wschr.* **1925 II**, 2185. — MAYER-LIST, R. u. L. KAUFFMANN: Asthma bronchiale und vasonerotische Diathese. *Med. Klin.* **1931**, 1742. — MEGENDORFER, F.: Erbpathologie der Psychosen. In: *Handbuch der Erbbiologie*, Bd. V/2. Berlin 1939. — MEIER-BLAAUW, R.: Zur Genese der Renten neurose. *Allg. Z. Psychiatr.* **99** (1933). — MEIROWSKY, E.: Idiotypische Pigmentationen. In: JADASSOHNs *Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten*, Bd. 4. Berlin 1933. — MENTZINGEN, A. v.: Zit. nach CURTIUS, 1936. — MEYER, F. H.: Beiträge zur Kenntnis der arteriellen Gefäßhypotonie. *Med. Klin.* **1932**, 827. — MEYER, H. H.: Zit. nach J. BAUER. — MEYER, L. F.: Zit. nach LEDERER. — MILLS, W. R.: Relation of bodily habitus to the viscera. *Amer. J. Roentgenol.* **4**, 155 (1917). — MILROY, W. F.: Chronic hereditary edema: MILROYs Disease. *J. amer. med. Assoc.* **91**, 1172 (1928). — MINKOWSKI: Zit. nach W. BERGER, 1940. — MINKOWSKI, M.: In: MINKOWSKI und SIDLER: Klinische und genealogische Untersuchungen zur Kenntnis der progressiven Muskeldystrophie. *Arch. Klaus-Stiftg* **3** (1927/28). — MINKOWSKI, O.: Die Gicht. In: NOTHNAGELs *Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie*, Bd. VII/2. Wien 1903. — MINOR, L.: Über das erbliche Zittern. *Z. Neur.* **99** (1925). — MIYAUCHI: Zit. nach CURTIUS. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **162** (1928). — MOELLENHOFF: Zit. nach v. ROHDEN. — MOHR, O. L.: Über Letalfaktoren mit Berücksichtigung ihres Verhaltens bei Haustieren und beim Menschen. *Z. Abstammungslehre* **41** (1926). — MOMMSEN, H.: Hämatologischer Beitrag zum Problem der malignen Diphtherie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **175** (1933). — MORGAN, T. H.: Zit. bei STUBBE, 1938. — MORITZ, F.: HUGO v. ZIEMSEN. *Münch. med. Wschr.* **1930 I**, 1. — MORO, E.: Habituelle Hyperthermie. *Mscr. Kinderheilk.* **14**, 214 (1918). — MORO u. KOLB: Zit. nach H. ULLMANN. — MOSKOWICZ, L.: Hermaphroditismus und andere geschlechtliche Zwischenstufen beim Menschen. *Erg. Path.* **31** (1936). — MÜHLHAUS, W.: Zit. nach E. FOCKEN. — MÜLLER, E. M.: (1) Wandlungen und Ergebnisse einer konstitutionellen Betrachtungsweise der Tuberkulose. *Dtsch. Tbk.bl.* **1941**, H. 10. — (2) Peptisches Geschwür und Tuberkulose. *Tbk.bibl.* **81** (1941). — MÜLLER, FR.: Konstitution und Individualität. Rektorats-Antrittsrede. München: Lindauersche Univ.-Buchhandlung 1920. — MÜLLER, K. H.: Individualpathologisches Geschehen in der Augenheilkunde und die Organminderwertigkeit des Auges als pathogenetischer Faktor. In: *Individualpathologie*. Jena 1939. — MÜLLER, OTFR.: (1) Die Kapillaren der menschlichen Körperoberfläche in gesunden und kranken Tagen. Stuttgart 1922. — (2) Nachwort (zur Arbeit KNITTELS). *Klin. Wschr.* **1930 II**, 2392. — (3) Die feinsten Blutgefäße des Menschen in gesunden und kranken Tagen, 2. Aufl. Stuttgart Bd. 1, 1937; Bd. 2, 1939. — MÜLLER, WALTHER: Die angeborenen Fehlbildungen der menschlichen Hand. Leipzig 1937. — MÜLLER u. HÜBENER: Zit. bei HILLER, 1936. — MÜNZENMAIER, J.: Die „reaktive Initialzacke“ der Körpertemperatur im Krankenhaus. *Med. Inaug.-Diss.* Berlin 1942. — MUNK, F.: Über „Lymphatismus“ als alterimmune Konstitution. *Dtsch. med. Wschr.* **1938 II**, 1453. — MURALT, A. v.: Physiologische Gesichtspunkte zur Frage der Ermüdung. *Dtsch. med. Wschr.* **1941 II**, 1337. — MURALT, R. H. v.: Über Augenuntersuchungen und anthropologische Messungen an 22 Mongoloiden. *Arch. Klaus-Stiftg* **17** (1942). — MURRAY, C. D.: Psychogenic factors in the etiology of ulcerative colitis and bloody diarrhea. *Amer. J. med. Sci.* **180**, 239 (1930).

NACHTSHEIM, H.: (1) Erbpathologie des Stützgewebes der Säugetiere. In: *Handbuch der Erbbiologie*, Bd. 3. Berlin 1940. — (2) Körperfarbe und Konstitution. *Z. Hundeforsch.* **2** (1932). — NÄCKE: Zit. nach E. JENTSCH. — NÄGELI, O.: (1) Die DE VRIESSche Mutationstheorie in ihrer Anwendung auf die Medizin. *Z. Konstit.lehre* **6** (1920). — (2) Allgemeine

Konstitutionslehre. Berlin 1927 und 2. Aufl. Berlin 1934. — NAGER, F. R.: Über das Vorkommen von Ozaena bei angeborenen Haut- und Zahnanomalien. Arch. f. Laryng. **33** (1920). — NAUJOKS: Zit. nach OSTERTAG, 1940. — NAUNYN, B.: Der Diabetes mellitus, 2. Aufl. Wien 1906. — NAUSS, E.: Zit. nach STANDENATH. — NÉMETH, L.: Über die Konstitution der Glaukomkranken. Klin. Mbl. Augenheilk. **101** (1938). — NEUER u. FELDWEIG: Zit. nach CATSCH. — NEUMANN, R.: Die natürliche Retraktion und die Dehnbarkeit der Vena saphena magna. Untersuchungen über die mechanisch-funktionellen Grundlagen der Entstehung von Varizen. Virchows Arch. **296** (1936). — NEURATH, R.: Geschlechtsreife und Körperwachstum. Z. Kinderheilk. **19** (1919). — NEUSSER: Zit. nach MARTUS, 1914. — NEUSSER, E. v.: Zur Diagnose des Status thymicolymphaticus. Wien u. Leipzig 1911. — NIEKAU, B.: Anatomisch-klinische Beobachtungen mit dem Hautkapillar-Mikroskop. Dtsch. Arch. klin. Med. **132** (1920). — NONNE, M.: Vier Fälle von Elephantiasis congenita hereditaria. Virchows Arch. **125** (1891). — v. NOORDEN: Zit. nach HANHART, 1940. — NOORDEN, C. v.: (1) Über hysterische Vagusneurosen. Charité-Ann. **18** (1891). — (2) Zit. nach LICHTWITZ, 1927. — (3) Zit. nach GUDZENT, 1928. — NOVAK, J.: Zur Atropinbehandlung der Dysmenorrhöe. Wien. klin. Wschr. **1913 II**, 2068.

OBERHOLZER: Zit. nach HANHART. — OBERSTEINER, H.: (1) Über pathologische Veranlagung am Zentralnervensystem. Wien. klin. Wschr. **1913**, Nr 14. — (2) Die Bedeutung des endogenen Faktors für die Pathogenese der Nervenkrankheiten. Neur. Zbl. **1915**, 212. — OCHSENIUS: Zit. nach WEITZ, 1936. — OPPENHEIM, H.: Lehrbuch der Nervenkrankheiten, 6. Aufl. Berlin 1913. — OSERETZKY, N.: (1) Körperbau und motorische Veranlagung. Zbl. Neur. **41**, 603 (1925). — (2) Psychomotorik. Leipzig 1931. — OSTERTAG, B.: (1) Über eine neuartige heredo-degenerative Erkrankungsform, lokalisiert in Striatum und Rinde mit ausgedehneter Myelolyse. Arch. f. Psychiatr. **77** (1926). — (2) Grundlagen der Fehlentwicklung. In: ECKHARDT-OSTERTAG: Körperliche Erbkrankheiten. Leipzig 1940.

PÄTZOLD, A.: Die Hautkapillaren bei Status varicosus. Dtsch. Arch. klin. Med. **171** (1931). — PAGEL, W.: Ein Gang durch die älteren medizinischen Lehrsysteme. Med. Welt **1931**, Nr 9 u. 13. — PALTAUF: Zit. nach HART, BORCHARDT u. a. — PALTAUF, R., R. KRAUS, N. KOVACS u. R. PALTAUF jun.: Agglutination und Agglutinine. In: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen, herausgeg. von KOLLE-KRAUS-UHLENHUTH, 3. Aufl., Bd. II/2. Jena-Berlin-Wien 1929. — PANSE, F.: (1) Erbpathologie der Psychopathien. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. V/2. Berlin 1939. — (2) Zit. nach HANHART, 1940. — PANZEL, A.: Essentielle Hypercholesterinämie usw. Münch. med. Wschr. **1925 II**, 2119. — PARADE, G. W.: Ermüdung. Dtsch. med. Wschr. **1941 II**, 1333. — PARRISIUS, W.: Über die Autonomie des Kapillarsystems. Klin. Wschr. **1923 II**. — PAYR, E.: (1) Konstitutionspathologie und Orthopädie. Arch. klin. Chir. **116** (1921). — (2) Disk.bemerkung. Klin. Wschr. **1926**, Nr 15. — PEARL: Zit. nach CATSCH. — PEARL, GOOCH, MINER and FREEMAN: Studies on constitution IV. Endocrine organ weights and somatological habitus types. Human Biology **8** (1936). — PENDE: (1) Zit. nach v. EICKSTEDT. — (2) Die italienische Konstitutionsforschung. Erg. innere Med. **10**, 521 (1927). — PERÉMY, G.: Zusammenhang zwischen der endogenen Harnsäureausscheidung und der Konstitution. Ref. Dtsch. med. Wschr. **1941 I**, 1166. — PERITZ, G.: (1) Infantilismus. In: KRAUS-BRUGSCH' Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. 1. — (2) Die Spasmophilie der Erwachsenen. Z. klin. Med. **77** (1913). — PERITZ, G. u. F. FLEISCHER: Das Vorkommen spasmophiler Erscheinungen beim Magengeschwür. Arch. Verdgskrkh. **32** (1924). — PER TUFF u. WRIEDT: Zit. nach KRALLINGER. — PESCH, K. L. u. H. HOFFMANN: Erbfehler des Kiefers und der Zähne bei erblicher Fallsucht. Z. menschl. Vererbslehre **19** (1936). — PETERS, W.: (1) Die Vererbung geistiger Eigenschaften und die psychische Konstitution. Jena 1925. — (2) Personelle Beurteilung nach der praktischen Lebensneigung. b) Psychologisch. In: Biologie der Person, Bd. 4. Berlin-Wien: 1929. — PETSCHACHER, L.: Physiologische und pathologische Grundlagen und Ursachen des Alterns. In: Das Altern und seine Beschwerden. Wien 1942. — PEUST, E.: Konstitution, Veranlagung und Vererbung bei der Encephalitis epidemica. J. Psychol. u. Neur. **37** (1928). — PFAHLER, G.: Vererbung als Schicksal. Eine Charakterkunde. Leipzig 1932. — PFAUNDLER, M. v.: (1) Konstitution und Konstitutionsanomalien. In: Handbuch der Kinderheilkunde, herausgeg. von v. PFAUNDLER-SCHLOSSMANN, 4. Aufl., Bd. 1. Berlin 1931. — (2) Erbpathologie der Diathesen. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. 2. Berlin 1940. — PFAUNDLER, M. v. u. L. v. SEHT: Über Syntropie von Krankheitszuständen. Z. Kinderheilk. **30** (1921). — PFAUNDLER, M. v. u. Th. ZOELCH: Schutzimpfungen oder nicht? Klin. Wschr. **1928**, Nr 13 u. 14. — PICK, A.: Zur Lehre von der neuropathischen Disposition. Berl. klin. Wschr. **1879 I**, 135. — PINKUS, F.: Die Haut. In: Biologie der Person, Bd. 3. Berlin-Wien 1930. — PLATTNER, W.: (1) Briefl. Mitt. — (2) Körperbau-Untersuchungen an Schizophrenen. Arch. Klaus-Stiftg. Erg.-Bd. **7** (1932). — (3) Metrische Körperbaudiagnostik. Z. Neur. **151** (1934). — (4) Das Körperbauspektrum. Z. Neur. **160** (1938). — POHLISCH, K.: Die Kinder männlicher und weiblicher Morphinisten. Leipzig 1934. — POLLITZER: Zit. nach JUL. BAUER, 1921. — POPEK, K.: Kapillarenmikroskopie bei Schwachsinnigen. Ref. Zbl. Neur. **61**, 609 (1932). — PORTIUS, W.: (1) Mongolismus.

Fortschr. Erbp. u. Rassenhyg. **2**, 281 (1939). — (2) Zit. nach HANHART, 1940. — POTTHOFF, F.: Konstitution, Rasse und Tuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **84** (1937). — POWDERMAKER: Zit. nach SUCKOW, 1934. — POYNTON u. SHELDON: Zit. nach BODE u. KNOP. — *Psychotherapie* in der Praxis. Ber. 2. Tagg. dtsch. allg. ärztl. Ges. Psychother. Düsseldorf 1938. — PUCHELT, F. A. B.: Das Venensystem in seinen krankhaften Verhältnissen. Leipzig 1844.

RATSCHOW, M.: Über den örtlichen und allgemeinen Stoffwechsel bei peripheren Durchblutungsstörungen. Klin. Wschr. **1939 II**, 1301. — RATSCHOW, M. u. H. C. KLOSTERMANN: Experimentelle Befunde zur Gefäßwirkung der Sexualhormone und ihre Beziehungen zur Klinik der peripheren Durchblutungsstörungen. Z. klin. Med. **135** (1938). — RAUTMANN, H.: Die Kollektivmaßlehre in der klinischen Medizin. Arch. Gynäk. **130** (1927). — REDEKER, F.: Die Individualität beim Ablauf der Tuberkulose. In: Individualpathologie. Jena 1939. — REDLICH, E.: (1) Gibt es ein Fehlen der Sehnenreflexe als Degenerationszeichen? Wien. klin. Wschr. **1924 I**, 1033. — (2) Konstitution und organische Nervenkrankheiten. Wien. klin. Wschr. **1930**, Nr. 3. — (3) Zit. nach WILDER, 1933. — REICHMANN, G.: Die Erbllichkeit des Nasenblutens. Inaug.-Diss. Tübingen 1935. — REINIG, F. W.: Melanismus, Albinismus und Rufinismus. Leipzig 1937. — REINÖHL, F.: Die Vererbung der geistigen Begabung. München 1937. — REISCH: Studien an einer HUNTINGTON-Sippe. Arch. f. Psychiatr. **86** (1929). — RENDU, R.: Traitement des septicémies adénoïdiennes par le toucher nasopharyngien appuyé. Presse méd. **1933 II**, S. 1885. — RICHTER, H.: Die Migräne. In: Handbuch der Neurologie, Bd. 17. Berlin 1935. — RICHTER, M.: Über plötzliche Todesfälle im Kindesalter (Correferat). Verh. dtsch. Naturforsch. **1902**, Teil 2, 2. Hälfte, 290. — RIEGEL: Zit. nach OPPENHEIM. Lehrbuch der Nervenkrankheiten, 6. Aufl. 1913. — RIESE, W.: Über den Mißbrauch des Konstitutionsbegriffes (zumal in ärztlichen Gutachten). Dtsch. med. Wschr. **1929 II**, 1244. — RIETSCHEL: Ref. von JAENSCH und PULVERMÜLLER. Dtsch. med. Wschr. **1940 I**, 413. — RISAK, E.: Über die verschiedenen Arten der männlichen Genitalbehaarung. Z. Konstit.lehre **15** (1930). — RITTER, R.: Rothhaarigkeit als rassenhygienisches Problem. Volk u. Rasse **1935**, 385. — RITTMEISTER, J. F.: Über die Affenfurche (Vierfingerfurche) mit besonderer Berücksichtigung der Mikrodegenerationen und des Problems des Mongolismus. Z. Anat. **106** (1936). — ROBINSON, S. C. and MARSHALL BRUCER: Body built and hypertension. Arch. int. Med. **66** (1940). Ref. Zbl. Neur. **99**, 490 (1941). — ROESSLE, R.: (1) Innere Krankheitsbedingungen. ASCHOFF: Pathologische Anatomie, 4. Aufl. Jena 1919. — (2) Die Würzburger Vorlesungen RUDOLF VIRCHOWS über Pathologie. Virchows Arch. **300** (1937). — (3) Die pathologische Anatomie der Familie. Berlin 1940. — (4) Bedeutung und Ergebnisse der Kriegspathologie. Jkurse ärztl. Fortbildg **1919**. — v. ROHDEN: Methoden der Kriminalbiologie. In: ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Bd. 4. Berlin u. Wien 1933. — ROHLEDERER: Zit. nach ECKHARDT. — ROMINGER: (1) Zit. nach ROLLY. In: Handbuch der inneren Medizin (v. BERGMANN-STAEHELIN), 2. Aufl., Bd. I/1, S. 67. — (2) Vegetative Diathese im Kindesalter. Arch. Kinderheilk. **89** (1930). — ROMINGER, E.: Die Avitaminosen und Hypovitaminosen im Kindesalter. In: Lehrbuch der Kinderheilkunde, 2. Aufl. Berlin 1942. — ROSEMAN, R.: LANDOIS-ROSEMANNS Lehrbuch der Physiologie des Menschen, 15. Aufl., Bd. 2, S. 649. Berlin-Wien 1919. — ROSENBAACH, O.: Über einen wahrscheinlich auf einer Neurose des Vagus beruhenden Symptomenkomplex. Dtsch. med. Wschr. **1879 I**, 534, 555. — ROSENSTERN, J.: Über temporäre Disharmonien in der Entwicklung usw. Kinderärztl. Praxis **1933**, 18. — ROSINSKY, O. E.: Konstitutionsmedizinischer Beitrag zur Frage des Kryptorchismus beim Menschen. Wien 1940. — ROST, G. A. u. A. MARCHIONINI: Asthma-Ekzem. Leipzig 1932. — ROTHACKER, E.: Zit. nach R. THIELE, 1940. — ROUX, W.: Zit. nach WESSELY. — RÜLF: Zit. nach JUL. BAUER. — RUDOLF, G. DE M.: Tonische Pupillen mit fehlenden Sehnenreflexen bei Mutter und Tochter. Ref. Zbl. Neur. **82**, 509 (1936) und Nervenarzt **1937**, 105. — RUNGE, W.: Beitrag zum Tic-Problem. Dtsch. Z. Nervenheilk. **127** (1932).

SACHS, H.: Antigenstruktur und Antigenfunktion. Erg. Hyg. **9** (1928). — SALGE, B.: Die Bedeutung der Geschwindigkeit der Entwicklung für die Konstitution. Z. Kinderheilk. **30** (1921). — SALLER: Zit. nach GÜNTHER, 1935. — SALTYKOW, S.: (1) Konstitution und pathologische Anatomie. Virchows Arch. **272** (1929). — (2) Zur weiteren Kennzeichnung der einzelnen Konstitutionen. Virchows Arch. **275** (1930). — SALZMANN: Zit. nach BRAUN-HOFMEISTER-HOLZHAUSEN. — SARBO, A. v.: Der Achillessehnenreflex und seine klinische Bedeutung. Berlin 1903. — SCHAER, K. F.: Charakter, Blutgruppe und Konstitution. Zürich-Leipzig 1941. — SCHAFFER, K.: Anatomie der hereditären Nervenkrankheiten. Dtsch. Z. Nervenheilk. **83** (1925). — SCHALLWEGG, O.: Die menschliche Haut in ihren Beziehungen zu Alter, Geschlecht und Konstitution. Z. menschl. Vererbgslehre **25** (1941). — SCHEEL: Zit. nach C. HART, 1923. — SCHENDEROFF: Zur Kasuistik des sog. hereditären Tremors. Z. Neur. **110** (1927). — SCHEUER, O. J.: Die Behaarung des Menschen. Leipzig 1933. — SCHIFF, F.: Person und Licht. In: Biologie der Person, Bd. 1. Berlin u. Wien 1926. — SCHILF, E.: (1) Das autonome Nervensystem. Leipzig 1926. — (2) Physiologie des vegetativen

Nervensystems. Handbuch der Neurologie, Bd. 2. Berlin 1937. — SCHILLER, MARIA: (1) Kapillaruntersuchungen bei Schulkindern. Z. Neur. 151 (1934). — (2) Zwillingsprobleme, dargestellt auf Grund von Untersuchungen an Stuttgarter Zwillingen. Z. menschl. Vererbgslehre 20 (1936). — SCHINDLER: Die Konstitution als Faktor in der Pathologie und Therapie der Syphilis. Berlin 1925. — SCHINZ, H. R.: Besteht Korrelation zwischen Malignomen und Blutgruppen? Erbarzt 1942, H. 9. — SCHITTENHELM: Zit. nach W. BERGER, 1940. — SCHLAGAN, B.: Über die vasoneurotische Diathese im Kindesalter. Jb. Kinderheilk. 112 (1926). — SCHLEGEL, W. S.: Ein klinisch-erbbiologischer Beitrag zur Frage der Asthenie. Z. Morph. u. Anthrop. 38 (1939). — SCHLESINGER, E.: Die Überlegenheit der Breitgebauten über die Schlanken. Münch. med. Wschr. 1930 I, 26. — SCHLESINGER, H.: Die Sehnen- und Hautreflexe an den unteren Extremitäten bei alten Leuten. Dtsch. Z. Nervenheilk. 47/48 (1913). — SCHLOSSMANN, A. u. A. ECKSTEIN: Individuelle Entwicklungslehre im Säuglings- und Kindesalter. In: Biologie der Person, Bd. 2. Berlin u. Wien 1931. — SCHMALTZ: Über familiären Tremor. Münch. med. Wschr. 1905 I, 633. — SCHMIDT: Zit. nach SUCKOW, 1934. — SCHMIDT, R.: Zit. nach HAYEK. — SCHMIEDEN u. WESTHOUS: Zit. nach K. H. BAUER, 1940. — SCHMINCKE, A.: Über Thymushyperplasie. Klin. Wschr. 1922 II, 2025. — SCHMITZ, ANNE: Zur Entwicklung der quergestreiften Muskulatur. Z. Kinderheilk. 30 (1921). — SCHNEIDER, A.: Zit. nach KOLLE. — SCHNEIDER, J. A.: (1) Sellabrücke und Konstitution. Leipzig 1939. — (2) Zit. nach HANHART, 1940. — SCHNEIDER, K.: (1) Zit. nach HEINZE. — (2) Zit. nach POHLISCH. — (3) Die psychopathischen Persönlichkeiten. In: ASCHAFFENBURGS Handbuch der Geisteskrankheiten. Leipzig-Wien 1923. — (4) Studien über Persönlichkeit und Schicksale eingeschriebener Prostituiertes, 2. Aufl. Berlin 1926. — SCHNIDTMANN, M.: Kapillarmikroskopische Untersuchungen an Schwachsinnigen. Zbl. Neur. 48, 91 (1928). — SCHNITZLER, K.: Über die Erblichkeitsverhältnisse des Patellarsehnenreflexes nach Untersuchungen an 31 Zwillingspaaren. Med. Inaug.-Diss. Bonn 1933. — SCHNORBUSCH, M. Th. u. B. KUJATH: Untersuchungen in den Familien jugendlicher Krebskranker. Z. menschl. Vererbgslehre 21 (1938). — SCHÖNBORN, S.: Bemerkungen zur klinischen Beobachtung der Haut- und Sehnenreflexe der unteren Körperhälfte. Dtsch. Z. Nervenheilk. 21 (1902). — SCHÖNHOLZ: Die Bedeutung der Konstitution für die Prognose der Geburtsblutungen. 19. Tagg Ges. Gynäk. Wien 1925. — SCHOLZ, E.: Bemerkungen zu der Arbeit von Dr. C. H. BECK: „Gibt es einen Status varicosus CURTIUS?“ Med. Welt 1937, Nr 28. — SCHRÖDER, C. H. u. H. J. HILLENBRAND: Die Bedeutung der Spina bifida occulta für die Erbanlage der Lippen-Kiefer-Gaumenspalte. Arch. klin. Chir. 203 (1942). — SCHRÖDER, H.: Die Sippschaft der mongoloiden Idiotie. Z. Neur. 160 (1937). — SCHRÖDER, R.: Das klinische Bild der Ovarialinsuffizienz. Z. ärztl. Fortbildg 1942, 265, 292. — SCHROEDERSECKER, F.: Über das psychomotorische Tempo der Konstitutionstypen. Z. menschl. Vererbgslehre 23 (1939). — SCHUBERT, G. u. R. PICKHAN: Erbschädigungen. Leipzig 1938. — SCHÜLER, W.: Über Körperbau und Tuberkulose. Z. Tbk. 71 (1934). — SCHULTZ, J. H.: (1) Die konstitutionelle Nervosität. Handbuch der Geisteskrankheiten, Bd. 5. Berlin 1928. — (2) Die seelische Gesunderhaltung. Berlin 1942. — SCHULZ, BR.: (1) Beitrag zur Genealogie der Chorea minor. Z. Neur. 117 (1928). — (2) Methodik der medizinischen Erbforschung. Leipzig 1936. — SCHUSTER: Demonstr. Berl. Ges. Psychiatr. u. Nervenkrkh., 15. Juni 1908. Neur. Zbl. 1908, 654 (Lipomatose nach Kastration). — SCHWALBE: Über die Form des äußeren Ohres bei Geisteskranken und Verbrechern. Neur. Zbl. 1895, 615, 616. — SCHWARZ, M.: (1) Körperbau und Schleimhautcharakter. Z. menschl. Vererbgslehre 21 (1937). — (2) Die Konstitution der Schleimhaut. Z. Hals- usw. Heilk. 40 (1937). — (3) Otosklerose und Körperbau. Hals-Nasen-Ohrenarzt 30, H. 3 (1939). — (4) Die erbliche Taubheit und ihre Diagnostik. GÜTTES Handbuch der Erbkrankheiten, Bd. 6. Leipzig 1940. — SCHWARZWELLER, F.: Die konstitutionelle Bedeutung der sog. Arachnodaktylie. Erbarzt 1937, 96. — SCHWERIN, O. v.: Untersuchungen über den Status dysraphicus bei Schizophrener. Z. Neur. 156 (1936). — SCHWYTER, M.: Über das Zusammenreffen von Tumoren und Mißbildungen der Lunge. Frankf. Z. Path. 36 (1928). — SECKEL: (1) Zit. nach GUDZENT, 1928. — (2) Zit. nach HANHART, 1940. — SEEGEN: (1) Zit. nach GUDZENT, 1928. — (2) Zit. nach HANHART, 1940. — SEIDLMEYER, G. M.: Über kombiniertes Vorkommen von Brachydaktylie und allgemeinem Zwergwuchs. Kinderärztl. Praxis 12 (1941). — SEITZ, L.: Geschlechtliche Konstitution und geschlechtliches Hormonsystem. Dtsch. med. Wschr. 1942 I, 741. — SELAHATTIN, E.: Zusammenhänge zwischen Milchergiebigkeit und Konstitution bzw. Bauart bei ostfriesischen Milchkühen. Züchtungskde 19 (1930). — SEMENAS, J.: Die Kapillarskopie und das TRENTSche Symptom bei geistig zurückgebliebenen und psychopathischen Kindern. Ref. Zbl. Neur. 52, 352 (1929). — STEBECK, R.: (1) Die Beurteilung und Behandlung Herzkranker. München 1935. — (2) Das Nervensystem und die vegetativen Funktionen. In: Handbuch der inneren Medizin (v. BERGMANN-STAEHELIN), 3. Aufl., Bd. V/1. Berlin 1939. — SIEMENS, H. W.: (1) Einführung in die allgemeine und spezielle Vererbungs-pathologie des Menschen. Berlin 1923. — (2) Vererbungs- und Konstitutions-pathologie des Ohres und der oberen Luftwege (allgemeiner Teil). Z. Hals- usw. Heilk. 29

- (1931). — SIEMENS, W.: Nierenmißbildung in Form der zweigeteilten Langniere. Dtsch. Z. Chir. 254 (1941). — SIMMEL, H.: Die klinische Typenforschung in ihren Beziehungen zur Lehre von den Krankheitsdispositionen. Naturwiss. 1929, 63. — SJÖBRING, H.: Hysteric insufficiency and its constitutional basis. Ref. Zbl. Neur. 35, 496 (1935). — SJÖVALL, B.: Dystrophia musculorum progressiva. Lund 1936. — SKERLJ, B.: Die Körperformtypen des Weibes. Ref. Z. Rassenkde 9, 288 (1939). — SMITH, J.: (1) Abnormal Dentition. Proc. roy. Soc. Med. 1921, 22, 648. — (2) Zit. nach WEITZ, 1936, S. 21. — SÖREN: Zit. nach ECKHARDT-OSTERTAG. — SOMMER, M.: Über das WESTPHALISCHE Zeichen als Merkmal der Degeneration. Mschr. Psychiatr. 10 (1901). — SORDELLI u. GLENNY: Zit. nach BRAUN-HOFMEIER-HOLZHAUSEN. — SPANG, K. u. C. KORTH: Das Elektrokardiogramm bei Überfunktionszuständen der Schilddrüse. Arch. Kreislaufforsch. 4 (1939). — SPEMANN: Zit. nach BAUTZMANN. — SPIELMEYER, W.: Die histopathologische Zusammengehörigkeit der WILSONSchen Krankheit und der Pseudosklerose. Z. Neur. 57 (1920). — SPIETHOFF: Zit. nach ROST und MARCHIONINI. — SPIRIG, W.: Beitrag zur hereditären Disposition bei Diphtherie. Korresp.bl. Schweiz. Ärzte 1913, 1559. — SPIRO, K.: Umwelt und Persönlichkeit. Schweiz. med. Wschr. 1931 I, 2. — SPITZER, A.: Über Migräne. Jena 1901. — SPYROPULOS, N.: Geroderma generalisata congenita mit Hypoplasie und Hypotonie der Muskulatur. Kinderärztl. Prax. 1941, H. 3. — STAEHELIN, J. E.: Die Bedeutung der sogenannten Weck-Amine für die Neurologie und Psychiatrie. Schweiz. med. Wschr. 1941, Nr. 42. — STAEHELIN, R.: (1) Infektionskrankheiten. In: Lehrbuch der inneren Medizin, 3. Aufl., Bd. 1. Berlin 1936. — (2) In: v. BERGMANN-STAEHELINs Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. II/2, S. 1466. Berlin 1936. — STÄUBLI, C.: Die klinische Bedeutung der Eosinophilie. Erg. inn. Med. 6, 192 (1910). — STAHR: Zit. nach HART, 1923. — STANDENATH, F.: Das Bindegewebe. In: Erg. allg. Path. (LUBARSCH-OSTERTAG), Bd. XXII/2. 1928. — STEFKO: (1) Zit. nach CATSCH. — (2) Zit. nach SUCKOW, 1934. — STEPP, W.: Krankheiten der Verdauungsorgane. In: Lehrbuch der inneren Medizin, 3. Aufl., Bd. 2, S. 779. Berlin 1916. — STERN, F.: Die epidemische Encephalitis, 2. Aufl. Berlin 1928. — STERN, R.: (1) Zit. nach HILLER. — (2) Über körperliche Kennzeichen der Disposition zur Tabes. Leipzig u. Wien 1912. — STERN, W.: (1) Person und Sache, System der philosophischen Weltanschauung. Leipzig 1906. — (2) Die menschliche Persönlichkeit, 2. Aufl. Leipzig 1919. — STERNBERG: Die Sehnenreflexe. Wien 1893. — STERNBERG, K.: Status thymico-lymphaticus. In: HENKE-LUBARSCHs Handbuch der spez. pathol. Anat. Bd. I/1, 1926, 317. — STERNBERG, A.: Zit. nach DIEHL und v. VERSCHUER, Zwillingstuberkulose. Jena 1933. — STICKER: Zit. nach WEITZ, 1936. — STIER, E.: Persönlichkeit und Unfall. In: Individualpathologie. Jena 1939. — STILLER, B.: Die asthenische Konstitutionskrankheit. Stuttgart 1907. — STOBOLJEFF: Zit. nach CATSCH. — STOCK, W.: Keratokonus. In: Erleiden des Auges (Handbuch der Erbkrankheiten, Bd. 6). Leipzig 1938. — STOECK: Zit. nach C. HART, 1923. — STOERK u. HORACK: Zit. nach C. HART, 1923. — STÖRMER, A.: Die konstitutionelle Asthenie und ihre Behandlung. Münch. med. Wschr. 1934 I, 705. — STRANSKY, E.: Fingernagelglied, Rasse, Konstitution. Jb. Psychiatr. 45 (1927). — STRASBURGER: Zit. nach HART, 1923. — STRAUB, H.: (1) Buchbesprechung. Dtsch. Arch. klin. Med. 146, 246 (1925). — (2) Krankheiten des Wasser- und Salzstoffwechsels, der Nieren- und Harnwege. In: Lehrbuch der inneren Med., 3. Aufl., Bd. 2. Berlin 1936. — STRAUS, E.: Untersuchungen über die postchoreaetischen Motilitätsstörungen. Mschr. Psychiatr. 66 (1927). — STRAUSS, H.: Zit. nach BORCHARDT, 1924. — STRAUSS, W.: Über eine neue Methode zur Messung körperlicher Ermüdung. Klin. Wschr. 1927 I, 483. — STUMPFL, F.: (1) Zit. nach HEINZE. — (2) Erbpsychologie des Charakters. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. IV/1. Berlin 1939. — (3) Ref. zu CONRAD: Der Konstitutionstyp als genetisches Problem. Nervenarzt 1942, 91. — SUCKOW, H.: (1) Die bisherigen Ergebnisse der Kapillarmikroskopie für die Klinik. Nervenarzt 1928, 300. — (2) Kapillarmikroskopie und Psychiatrie. Zbl. Neur. 64, 417 (1932). — SUCKOW u. HEINZE: Zit. bei SUCKOW, 1934. — SUTER: Zit. nach C. HART, 1923. — SUTER, F.: Die ein- und beiderseitig auftretenden Nierenkrankheiten. In: Handbuch der inneren Medizin (MOHR-STAEHELIN), Bd. 6. Berlin 1918. — SZABO, Z.: Vererbungswissenschaftliche Bestimmung des Konstitutionsbegriffs. Z. menschl. Vererbungslehre 21 (1937). — SZÖRÉNYI, R. v.: Kindertuberkulose und Konstitution. Dtsch. Tbk.bl. 1941, H. 10. — v. SZONTAGH: Über Disposition. Berlin 1918.
- TACHAU: Zit. nach KLOTZ. — TANDLER, J. u. S. GROSS: Untersuchungen an Skopzen. Wien. klin. Wschr. 1908, Nr. 9. — TATAR, J. u. Z. v. PAP: Erbliche Ptosis und Schwachsinn. Graefes Arch. 142, 627 (1941). — THEN BERG, H.: Die Erbbiologie des Diabetes mellitus. Arch. Rassenbiol. 32 (1938). — THIELE, R.: Person und Charakter. Leipzig 1940. — THOMSEN, O.: (1) Zit. nach BRAUN-HOFMEIER-v. HOLZHAUSEN. — (2) Die Vererbung der Blutgruppen beim Menschen. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. IV/1. Berlin 1940. — TILLNER, J.: Untersuchungen über Papillarmuster, insbesondere im Hinblick auf den Körperbautypus. Z. menschl. Vererbungslehre 26 (1942). — TIMOFÉEFF-RESSOVSKY, HELENE: Über phänotypische Manifestierung der polytypen Genovariation Polyphaen von Drosophila funebris. Naturwiss. 1931, H. 37. — TRÖMNER, E.: (1) Vortr. Ref. Neur. Zbl. 1919,

176. — (2) Votr. Ref. Münch. med. Wschr. 1929 I, 1190. — TRENDLENBURG, W.: Individuelle Reaktionsformen in der normalen Sinnestätigkeit. In: Individualpathologie. Jena 1939. — TROMMSDORFF: Zit. nach M. HAHN. — TSANG, Y.: Zit. nach NACHTSHEIM. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. 3, S. 81. — TSCHERNOROUTZKY: Wechselbeziehungen zwischen Funktionseigenschaft und Konstitutionstypen. Z. menschl. Vererbgslehre 15 (1931). — TUFFIER: Zit. nach BAUER und BODE. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. 3, S. 285. — TURPIN, R.: De l'influence des qualités héréditaires sur la sensibilité des animaux à l'égard des maladies infectieuses. Rev. d'Immunol. 2 (1936). — TURPIN, R. u. A. CARATZALI: Conclusions d'une étude génétique de la langue plicaturée. C. r. Acad. Sci. Paris 196, 2040 (1933).

UBENAUF, K.: Kapillaruntersuchungen an alten Schizophrenen. Zbl. Neur. 50, 322 (1928). — UEBERMUTH, H.: Keilwirbel und Unfall. Zbl. Chir. 1942, Nr 10. — ULLMANN, H.: Die Lebensdauer des Menschen. In: Biologie der Person, Bd. 1. Berlin u. Wien 1926. — ULLRICH, O.: (1) Über typische Kombinationsbilder multipler Abartungen. Z. Kinderheilk. 49 (1930). — (2) Konstitution und Kinderkrankheiten. Arch. Kinderheilk. 105 (1935). — (3) Angeborene Muskeldefekte und angeborene Beweglichkeitsstörungen im Gehirnnervenbereich. In: Handbuch der Neurologie, Bd. 16. Berlin 1936. — (4) Zur Phänogenese kombinierter Mißbildungen. Mschr. Kinderheilk. 68 (1937). — UTITZ, E.: (1) Zit. nach KAHN. — (2) Zit. nach FRISCHHEISEN-KÖHLER.

VELDEN, R. VON DEN: Klinische Konstitutionslehre. In: Handbuch der inneren Medizin (v. BERGMANN-STAEHELIN), 2. Aufl., Bd. IV/1. Berlin 1926. — VERSCHUER, O. v.: (1) Die Erbbedingtheit des Körperwachstums. Z. Morph. u. Anthropol. 34 (1934). — (2) Erbpathologie, 2. Aufl. Dresden u. Leipzig 1937. (1. Aufl. 1934). — (3) Anomalien der Körperform. In: BAUR-FISCHER-LENZ: Menschliche Erblehre, 5. Aufl., Bd. 2. München-Berlin 1940. — (4) Besprechung von DIEHL: Das Erbe als Formgestalter der Tuberkulose. Erbarzt 1941, 241. — VILLARET, M., L. JUSTIN-BESANCON u. R. CACHÉRA: Contribution à l'étude des troubles vasculaires périphériques au cours des perturbations de la sécrétion ovarienne. Ref. Zbl. Neur. 66, 96 (1933). — VIOLA: Zit. nach v. EICKSTEDT. — VIOLLE, P.: Zit. nach HANHART, 1940. — VIRCHOW, R.: (1) Zit. nach KLOTZ. — (2) Zit. nach C. HART, 1923. — VOGEL, K.: Die allgemeine Asthenie des Bindegewebes in ihren Beziehungen zur Wundheilung und Narbenbildung. Münch. med. Wschr. 1913 I, 851. — VOGEL, K., REICH u. BARTH: Über das gleichzeitige Vorkommen von hereditär-degenerativer Innenohrschwerhörigkeit, Pigmententartung der Netzhaut und erblichem Schwachsinn. Erbl. Hals- usw. Arzt 1937, H. 3/4. — VOGT, A.: Die Vererbung der Altersmerkmale des menschlichen Auges. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. 3, S. 651. Berlin 1940. — VOGT, A., H. WAGNER u. H. SCHLÄPPER: Erbbiologie und Erbpathologie des Auges. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. 3. Berlin 1940.

WACHOLDER, K.: (1) Die Vitalkapazität als Maß der körperlichen Leistungsfähigkeit. Klin. Wschr. 1928 I, 295. — (2) Allgemeine Muskelphysiologie. In: Handbuch der Neurologie, Bd. 2. Berlin 1937. — WAGNER, E.: Die Krankheitsanlage. Dtsch. Arch. klin. Med. 43 (1888). — WAGNER, G. A.: Zit. nach GLATZEL. — WAIDER, J.: Die typische Form des Elektrokardiogramms bei Kranken mit Ulcus ventriculi oder duodeni. Dtsch. Arch. klin. Med. 188 (1942). — WAMOSCHER: Zit. nach M. HAHN. — WASSERMANN: Zit. nach BRAUN-HOFMEIER-HOLZHAUSEN. — WEICARDT, W.: Unspezifische Immunisierung. In: Handbuch der pathogenen Mikroorganismen (KOLLE-KRAUS-UHLENHUTH), 3. Aufl., Bd. I/2. Jena-Berlin-Wien 1929. — WEINERT, H.: Die Rassen der Menschheit. Leipzig u. Berlin 1935. — WEISS, E.: (1) Blutdruckmessung und Kapillarbeobachtung. Med. Klin. 1920, Nr 22. — (2) Zit. nach M. WERNER, 1940. — WEISS, F. H.: Zur Symptomatologie der Wabenlunge. Fortschr. Röntgenstr. 54, 1936, 230. — WEISSENFELD, F.: Über die Vererbung der Konstitutionstypen. Z. Neur. 174 (1942). — WEITZ, W.: Die Vererbung innerer Krankheiten. Stuttgart 1936. — WEIZSÄCKER, V. v.: Ref. Dtsch. Arch. klin. Med. 129 (1919). — WENCKEBACH: (1) Disk.bem. Kongr. inn. Med. 1914, S. 391. — (2) Zit. in Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. II/2 (1930), S. 1462. — WENDT, S.: LAURENCE-MOON-BIEDLS Syndrom. Ref. Zbl. Neur. 102, 488 (1942). — WENIGER, J.: Die anthropologischen Methoden der menschlichen Erbforschung. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. 2. Berlin 1940. — WERNER, M.: (1) Abnorme Konstitution mit Anämie. Z. Konstit.lehre 17 (1933). — (2) Erbunterschiede bei einigen Funktionen des vegetativen Systems nach experimentellen Untersuchungen an 30 Zwillingspaaren. Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 47. Kongr. Wiesbaden 1935. — (3) Erbbiologie des Harnapparates. In: Handbuch der Erbbiologie, Bd. 2. Berlin 1940. — (4) Labiler Blutdruck und vegetatives Nervensystem. Dtsch. Arch. klin. Med. 174 (1932). — WESSLEY, K.: Über Korrelationen des Wachstums. Z. Augenheilk. 43 (1920). — WESTPHAL, K.: (1) Über die Entstehung des Schlaganfalles. Dtsch. Arch. klin. Med. 151 (1926). — (2) Die vegetative Konstitution, ihre Behandlung und Umstimmung. Aus: Konstitution, Wesen, Bedeutung und Umstimmung. Leipzig 1935. — WESTPHAL, K. u. FR. HARTNER: Die Indexberechnung als Hilfsmittel der Körperbauforschung. Z. Neur. 127 (1930). —

WESTPHAL, K. u. E. B. STRAUSS: Über den Wert der Indexberechnung bei der Körperbauforschung. *Z. Neur.* **130** (1930). — WEXBERG, E.: Die Angst als Kernproblem der Neurose. *Verh. Ges. dtsh. Nervenärzte*, 15. Verslg Cassel **1925**. — WEZLER, K.: Die individuelle Reaktionsweise des menschlichen Organismus. In: *Organismen und Umwelt*. Dresden u. Leipzig 1939. — WHITE, TH.: Zit. nach KLOTZ bzw. v. PFAUNDLER, 1940. — WIDAL: Zit. nach GRAFE. — WIESEL: Zit. nach JUL. BAUER. — WILDER, J.: Vegetatives Nervensystem und Psyche. *Wien. med. Wschr.* **1933**, Nr 4 u. 5. — WINKLER, A.: Über den Begriff der „wesentlichen Verursachung“ des aktiv fortschreitenden Verlaufs der Tuberkulose durch die Staublungenveränderungen. *Med. Klin.* **1941 I**, 25. — WINTERSTEIN, H.: Grundbegriffe der allgemeinen Nervenphysiologie. In: *Handbuch der Neurologie*, Bd. 2. Berlin 1937. — WISSING, E.: Sarkom bei Osteodystrophia fibrosa. *Fortschr. Röntgenstr.* **40**, 457 (1929). — WOHLWILL: Zit. nach HOLFELDER. — WORTIS, S. B. u. D. SHASKEN: Retinitis pigmentosa and associated neuropsychiatric changes. *J. amer. med. Assoc.* **114** (1940). — WUNDERLICH: Zit. nach STANDENATH.

ZEITZ-KUCKENBURG, F. u. E. BETTMANN: Die Bedeutung des Fußkapillarbildes. *Z. klin. Med.* **122** (1932). — ZELLER, W.: (1) Konstitution und Berufsberatung. In: *Konstitution und Erbbiologie in der Praxis der Medizin*. Leipzig 1934. — (2) Die konstitutionsbiologische Diagnostik. In: *Handbuch der jugendärztlichen Arbeitsmethoden*, Bd. 1. Leipzig 1938. — (3) Der individuelle Faktor bei der Entwicklung des Jugendlichen. In: *Individualpathologie*. Jena 1939. — (4) Wachstum und Reifung. In: *Handbuch der Erbbiologie*, Bd. 2. Berlin 1940. — (5) Entwicklungsdiagnose im Jugendalter. 1938. — ZENKER: Zit. nach HAMPERL. — ZENNECK, J.: Die Bildung der menschlichen Hand als Ausdruck des Habitus. *Z. menschl. Vererbgslehre* **23** (1939). — ZIEGLER, K.: Die respiratorische Arrhythmie im Alter. *Z. Kreislaufforsch.* **26** (1934). — ZIEMSEN, H. v.: *Die klinische Medizin des 19. Jahrhunderts*. Leipzig 1900. — ZIMMERMANN, W.: Vererbung „erworbener Eigenschaften“ und Auslese. Jena 1938. — ZINSER, H.: Ozaenaschleimhaut und Körperbau. *Med. Diss.* Tübingen 1936. — ZONDEK, H.: (1) Herzbefunde bei Leuchtgasvergifteten. Ein Beitrag zur Lehre von der Organdisposition des Herzens. *Dtsch. med. Wschr.* **1919**, Nr 25. — (2) *Die Krankheiten der endokrinen Drüsen*, 2. Aufl. Berlin 1926.

Die Idiosynkrasien als allergische Krankheiten.

Von

R. DOERR-Basel.

Definition. Unter „Idiosynkrasie“ versteht man einen unter natürlichen Lebensbedingungen auftretenden abnormen Zustand gesteigerter und qualitativ geänderter Reaktivität, der nach der Einverleibung bestimmter Stoffe (der „auslösenden Substanzen“) in Form besonderer krankhafter Erscheinungen (der „idiosynkrasischen Reaktionen“) manifest wird; von der chemischen Beschaffenheit und der physiologischen Wirkungsweise der auslösenden Substanzen ist der klinische Typus der ausgelösten Störungen vollkommen unabhängig [R. DOERR (2—7)].

Der Symptomenkomplex der Idiosynkrasien zeigt neben rein *quantitativen* Intensitätsabstufungen auch *qualitative*, durch die Verschiedenheit der reagierenden Organe bedingte Differenzen, die sich jedoch in einige wenige *Reaktionstypen* (*klinische Grundformen*) einordnen lassen. Diese Grundformen treten entweder isoliert oder in mannigfacher Weise miteinander kombiniert in Erscheinung (einfach oder mehrfach lokalisierte [bzw. generalisierte] Idiosynkrasien).

Über die wichtigeren Reaktionstypen gibt das Kapitel „Symptomatologie“ (s. S. 367) Aufschluß. Hier sei nur betont, daß die bei Idiosynkrasikern beobachteten Symptome für diese Zustände *nicht pathognomonisch* sind; sie können vielmehr in identischer oder ähnlicher Ausprägung auch auf andere Weise hervorgerufen werden und zwar:

1. *Durch das anaphylaktische Experiment.* Bei der Anaphylaxie besteht ferner ebenso wie bei der Idiosynkrasie *eine spezifische Beziehung zwischen der abnormen Reaktivität und der reaktionsauslösenden Substanz*, d. h. es wirken nur ganz bestimmte Substanzen auslösend, und *die besondere Beschaffenheit der reaktionsauslösenden Substanz nimmt auch bei der Anaphylaxie keinen Einfluß auf den klinischen Charakter der auslösbaren Störung*. Diese Argumente nötigen in ihrem Zusammenhalt dazu, für die Idiosynkrasie und die Anaphylaxie einen identischen immunologischen und physiopathologischen Mechanismus anzunehmen, eine Notwendigkeit, die schon von WOLFF-EISNER (1905) betont, aber erst später von R. DOERR (2, 3) ausführlich begründet wurde.

2. *Durch Ersteinwirkung gewisser Stoffe* (mancher Schlangengifte, Bienengift, bestimmter Peptonsorten, Aalserum, Trypsin und vor allem Histamin), und *zwar oft bei allen Individuen einer Art*, d. h. ohne Bindung an eine eigenartige Körperverfassung (s. aber S. 366). Die idiosynkrasische Konstitution scheint somit nur erforderlich zu sein, um beliebigen, an sich unwirksamen Stoffen die Dynamik einer Gruppe primär wirkender Substanzen zu verleihen, und es liegt daher nahe, auch diesen Anhaltspunkt auszunützen, um einen tieferen Einblick in die Pathogenese der idiosynkrasischen wie auch der anaphylaktischen Reaktionen zu gewinnen (s. S. 357).

3. Idiosynkrasiforme Reaktionen (Asthma, Urticaria) können sich bei manchen Personen im Gefolge mechanischer oder thermischer Reize einstellen (sog. „*physikalische Allergie*“); sie entsprechen zwar, weil sie nicht an die spezifische stoffliche Auslösung gebunden sind, nicht der Definition der idiosynkrasischen Manifestationen, doch läßt die symptomatologische Gleichartigkeit eine engere Verwandtschaft vermuten.

4. Endlich können Asthma, Urticaria, vasomotorische Rhinitis usw. bei manchen Individuen auch *aus inneren (endogenen) Ursachen* auftreten, d. h. ohne durch spezifische Substanzen, durch die unter 2. erwähnten primär wirkenden Stoffe oder durch äußere physikalische Einflüsse provoziert zu werden. Ihr heuristischer Wert für die Aufklärung der Idiosynkrasien ist a priori etwa ebenso einzuschätzen wie jener der unter 2. und 3. genannten Erscheinungen, nur daß sich hier größere Schwierigkeiten bei der Ermittlung des verknüpfenden Bandes voraussehen lassen (s. S. 356).

R. DOERR hatte — auf die Analogie mit der Anaphylaxie gestützt — schon 1921 mit Bestimmtheit angenommen, daß im Organismus des Idiosynkrasikers *ein Antikörper* vorhanden sein muß, dessen spezifische Reaktion mit dem auslösenden Stoff die für das pathologische Geschehen maßgebende Zellreizung oder Zellschädigung bewirkt. Die Schwierigkeiten, welche sich dem Nachweis dieses Antikörpers entgegenstellten, konnten noch im gleichen Jahre durch eine von PRAUSSNITZ und KÜSTER angegebene Methode prinzipiell beseitigt werden, und *damit war die Einreihung der Idiosynkrasien unter jene allergischen Phänomene definitiv entschieden, bei denen eine im Organismus ablaufende Antigen-Antikörperreaktion krankhafte Erscheinungen hervorruft*. Es liegt nicht im Plane des Handbuches, an dieser Stelle sämtliche Störungen systematisch abzuhandeln, welche unter den soeben präzisierten Begriff fallen; wer sich diesen Zusammenhang wahren will, sei auf die Darstellungen von R. DOERR (3, 6, 7), E. URBACH, W. BERGER und K. HANSEN, A. F. COCA, R. BAYLEAT, W. W. DUKE, H. KÄMMERER, P. KALLOS und L. KALLOS-DEFNER, W. T. VAUGHAN, A. H. ROWE, L. TUFT u. a. verwiesen. Hier werden aus der Schar der „Allergosen“ oder „allergischen Krankheiten“ nur die Idiosynkrasien herausgegriffen und als selbständiges Objekt medizinischen Wissens betrachtet. Dies läßt sich in zweifachem Sinne rechtfertigen: Einmal stellen die Idiosynkrasien einen gut begrenzten Komplex eigenartiger pathologischer Reaktionen dar, eigenartig durch die starke Mitwirkung konstitutioneller Faktoren und die dadurch bedingte Verteilung in den Bevölkerungen, eigenartig auch durch die oft bizarren und äußerst vielfältigen Beziehungen zu unserer Umwelt. *Dann aber stehen die Idiosynkrasien, seit ihre Verwandtschaft mit den anaphylaktischen Erscheinungen klar erfaßt wurde, im Mittelpunkt aller Forschungen und Diskussionen über allergische Phänomene und dieser Arbeitsrichtung sind Ergebnisse von bleibendem Wert und grundsätzlicher Bedeutung zu verdanken.*

Synonyma. Außer dem Worte „Idiosynkrasie“ (von *idios* und *συνκράσις* = eigenartige Säftemischung) existiert in der medizinischen Literatur kein anderer gebräuchlicher und zweckmäßiger Ausdruck, unter welchem sich alle durch die vorstehenden Ausführungen charakterisierten Zustände zusammenfassen lassen. Die Bezeichnung „Idiosynkrasie“ entspricht allerdings auch nicht mehr unserer heutigen Auffassung, da sie auf der alten Krasenlehre fußend eine rein humorale Ursache der abnormen Reaktionen voraussetzt; klinische Beobachtung und experimentelle Analyse zwingen dazu, die Bedingungen für das eigentümliche Verhalten der Idiosynkrasiker in bzw. an die reagierenden Zellen zu verlegen (R. DOERR, BR. BLOCH).

Einzelne durch ihre Frequenz ausgezeichnete Formen wurden, teils einem praktischen Bedürfnis folgend, teils in Unkenntnis ihrer Zugehörigkeit zur ganzen Gruppe, mit *besonderen Namen* belegt (Heufieber, Bronchialasthma, alimentäre Urticaria, Jodoformekzem, Shock nach Injektionen von Pferdeserum usw.); für klinische Zwecke erweist sich die Beibehaltung dieser Termini als zweckmäßig, da sie längere Umschreibungen ersparen. Der Vorschlag von COCA dagegen, aus der Gesamtheit der idiosynkrasischen Reaktivitäten das Heufieber und die asthmatischen Zustände abzusondern und unter dem Begriff der Atopien (*ἀτοπία* = strange disease, fremdartige Krankheit) zu vereinen, wurde von R. DOERR mit Recht abgelehnt, da hierfür weder theoretische noch praktische Gründe geltend gemacht werden können; nur im amerikanischen Schrifttum ist noch hier und da von „Atopie“ und „Atopenen“ die Rede. Solche Neuerungen erschweren nur die Verständigung und fördern die wissenschaftliche Erkenntnis nicht. Auch ermuntern sie zur Nachahmung, wie denn J. FREEMAN gerne das Wort „Allergen“ durch „Idiotoxin“ und „Reagin“ durch „Idiozeptor“ ersetzen möchte, und andere Autoren die „Reagine“ in „Allerginine“ umtaufen wollen.

Vorkommen und Häufigkeit.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß idiosynkrasische Reaktionen (Urticaria, QUINCKESCHES Ödem, alimentäre Ekzeme, Shock nach Erstinjektionen artfremder Sera) auch bei Tieren (Pferden, Rindern, Ziegen, Schweinen, Hunden, Katzen) vorkommen. In vielen Fällen wie insbesondere bei den nach dem Verabreichen gewisser Futtermittel auftretenden Hauterkrankungen ist die vorangegangene spezifische Sensibilisierung offenbar und kann auch durch Cutan- oder Ophthalmoreaktionen nachgewiesen werden, in anderen namentlich wenn es sich um Ödeme, Urticaria oder Shock nach Erstinjektionen von artfremdem Serum handelt, ist keine Aussage über das Zustandekommen der abnormen Reaktionsbereitschaft möglich. Eine kurze Übersicht über das Schrifttum und Abbildungen der cutanen Manifestationen findet man bei URBACH (l. c., S. 716—724). Bei Hunden wurde auch typisches, in jeder Pollensaison wiederkehrendes Heufieber beobachtet (F. W. WITTICH).

In menschlichen Populationen wird unter den natürlichen Lebensbedingungen stets nur ein gewisser, relativ niedriger Prozentsatz idiosynkrasisch, der von verschiedenen Autoren verschieden, von F. M. RACKEMANN und COLMES auf ungefähr 1% eingeschätzt wird. Jedenfalls gelten aber alle angegebenen Ziffern nur für klinisch ausgeprägte Fälle. Wollte man die symptomatologisch rudimentären Zustände [von W. T. VAUGHAN (1) als „minor allergy“ qualifiziert] oder gar auch Personen einbeziehen, welche nur bei der Probe mit einem oder mehreren Allergenen eine positive Hautreaktion geben, so käme man naturgemäß zu dem Schlusse, daß die Bevölkerungen in ungleich höherem Ausmaße befallen sind.

Nach A. F. COCA, DEIBERT und MENGER kommen Heufieber, Bronchialasthma und vielleicht auch idiosynkrasische Urticaria bei Vollblutindianern seltener vor als bei den weißen Bewohnern Nordamerikas. Unter den allergischen Patienten der Klinik in Boston sind dagegen, wie F. M. RACKEMANN und COLMES betonen, die verschiedensten Rassen vertreten; es wurden zwar nur wenige Neger mit Heufieber oder Asthma beobachtet, was aber dadurch bedingt sein konnte, daß die Neger nur mit 1,5% an der Bostoner Einwohnerschaft beteiligt sind.

Wichtiger als die Einschätzungen der Gesamtfrequenz sind jene Mitteilungen, aus welchen hervorgeht, daß die Verteilung der (klinisch gut ausgeprägten) Idiosynkrasien nicht gleichmäßig ist, sondern Verschiedenheiten aufweist, welche die Mitwirkung exogener und endogener Faktoren an der Entwicklung idiosynkrasischer Reaktionsbereitschaften beleuchten. Unter Beschränkung auf genügend beglaubigte Angaben sei folgendes angeführt.

1. Die *Pollenidiosynkrasien* (Heufieber und Asthma) zeigen hinsichtlich der geographischen Verbreitung recht beträchtliche regionäre Differenzen. In Holland z. B. sollen schon 8% der Einwohner allein an Asthma leiden (STORM VAN LEEUWEN), in den Staaten der amerikanischen Union nur 0,254% (A. G. LOVE und C. B. DAVENPORT); die Frequenz des Heufiebers wird für die Schweiz mit 0,82% (R. REHSTEINER), für Louisiana mit etwa 1% (SHEPPEGRELL) beziffert und in Japan kommt das Heufieber nach dem Zeugnis von H. J. HARA überhaupt nicht vor.

Die Untersuchungen von HARA lehren, wie diese Unterschiede zur deuten sind. Daß bei den Japanern keine Rassenimmunität im Spiele ist, geht einerseits daraus hervor, daß andere Formen allergischer (idiosynkrasischer) Reaktivität festgestellt werden können, wie auch ganz besonders aus der Tatsache, daß 3,5% der in Südkalifornien lebenden Japaner vom Heufieber befallen werden. Systematische Analysen des Luftplanktons in Tokio und Kobe ergaben aber, daß in der Atmosphäre dieser Städte hauptsächlich Föhrenpollen auftreten, welche als auslösende Substanzen praktisch nicht in Betracht kommen, während die gefürchteten Pollen anderer stark stäubender Pflanzen wie jene der Ambrosiaarten, des Bermudagrases (Capriola dactylon) u. a. fehlen. Diesen Sachverhalt wird man wohl nicht so auffassen, daß die idiosynkrasische Reaktivität auf Pflanzenpollen auch in Japan existiert und nur infolge des Mangels an auslösenden Agenzien nicht in Erscheinung treten kann. Vielmehr spricht alles dafür, daß sich diese Reaktivität im pollenarmen Gebiet überhaupt

nicht zu entwickeln vermag, weil ihre Entstehung so wie im anaphylaktischen Experiment an eine vorausgehende *spezifische Sensibilisierung* als notwendige Bedingung gebunden ist. Aus den mir zugänglichen Quellen geht allerdings nicht hervor, nach welcher Aufenthaltsdauer sich die ersten Heufiebersymptome bei den nach Kalifornien eingewanderten Japanern einstellen. Doch wird diese Lücke durch die Erfahrungen von E. W. PHILLIPS, von CLARKE und LEOPOLD sowie G. PINESS und H. MILLER ausgefüllt (s. S. 351).

2. Nicht so eindeutig ist der Einfluß des *Höhenklimas*, in welchem idiosynkrasisches Asthma nur selten beobachtet wird. Sofern es sich um zugewanderte Personen handelt, hat man zu berücksichtigen, daß Asthmatiker ihre Anfälle in Höhenlagen von 1200—1800 m in der Regel völlig verlieren, sei es weil die Luftschichten nicht mehr genügende Mengen auslösender Staubarten enthalten, sei es weil das Höhenklima antagonistisch wirkende Veränderungen im Organismus hervorruft. Die idiosynkrasische Verfassung ändert sich aber nicht, da sich die Paroxysmen sofort nach der Rückkehr in die Niederung wieder einstellen (STORM VAN LEEUWEN). Nur bei autochthonen Individuen, welche ihre hochgelegenen Ansiedelungen nie verlassen, könnte man — analog wie bei den Japanern — die mangelnde Gelegenheit zur Sensibilisierung als Ursache für die Seltenheit des Asthmas betrachten; doch liegen meines Wissens keine in diesem Sinne orientierten Untersuchungen vor.

3. Unter „*Berufsidiosynkrasien*“ im weiteren Sinne versteht man die Erscheinung, daß Menschen gerade auf solche Stoffe abnorm reagieren, mit welchen sie infolge ihres Berufes zu tun haben (*Berufsallergene*). Solche Berufsidiosynkrasien sind in großer Zahl und Mannigfaltigkeit beobachtet und beschrieben worden. Die folgende Tabelle gibt nur über einige wichtigere Vorkommnisse dieser Kategorie Aufschluß; eine ausführliche Zusammenstellung findet man bei W. BERGER (s. BERGER und HANSEN, S. 433ff.).

Tabelle 1. Berufsidiosynkrasien.

Auslösende Substanzen	Betroffene Berufe
Baumwolle	Pflanzer, Händler, Weber, Schneider.
Federn	Geflügelhändler, Händler und Reiniger von Bettfedern, Modistinnen, Präparatoren in zoologischen Museen.
Haare	Tierzüchter, Pferdeknechte, Kutscher, Pelzhändler, Filzarbeiter, Perückenmacher und Friseure, Pinselmacher, Berufe, die sich mit Schafwolle befassen (Scherer, Händler, Weber, Schneider), Präparatoren.
Mehl	Müller, Getreidehändler, Bäcker.
Pflanzen	Gärtner, Blumenhändler, Arbeiter in Gemüsekonservenfabriken.
Pharmazeutische Präparate	Arbeiter in Fabriken, Apotheker, Drogisten.
Stoffe, welche in der Metall- und Maschinenindustrie Verwendung finden	Arbeiter in Vernickelungsanstalten, Ingenieure, Maschinenarbeiter.
Ursol	Fellfärber.

Nur in relativ wenigen Fällen sind die auslösenden Substanzen als chemisch einheitliche Stoffe (Chinin, Nickelsalze, Ursol) anzusehen. In der Regel handelt es sich um Gemenge, in welchen das Agens, auf welches die Berufsidiosynkrasie spezifisch abgestimmt ist, auch als mehr zufällige Beimengung oder Verunreinigung vorhanden sein kann. So muß sich z. B. das „Mehlasthma“ nicht gegen das Mehl als solches richten, sondern kann in manchen Fällen durch Bestandteile der das Mehl verunreinigenden Milben (*Pediculoides ventricosus*) hervorgerufen werden (ANCONA, STORM VAN LEEUWEN, F. W. WITTICH), und idiosynkra-

sische Reaktionen auf „Tierhaare“ oder „Vogelfedern“ können durch beigemengte Epidermisschuppen, Schimmelpilzsporen, Milben, Motten, Färbemittel usw. bedingt sein.

Die Berufsidiosynkrasien werden mit Recht als einer der wichtigsten Beweise betrachtet, daß die *abnorme Reaktivität erst durch den Kontakt mit jenen Stoffen entsteht, welche dann auslösend wirken*; sie bilden das positive Gegenstück zu jenen Beobachtungen, denen zufolge in einer Umgebung, in der ein bestimmtes Allergen nicht vorkommt, keine gegen dasselbe gerichtete Idiosynkrasie entstehen kann (s. unter 1.).

Von den Stoffen, mit welchen ein Mensch infolge seines Berufes oder seiner Beschäftigung in oft wiederholten Kontakt kommt, wirkt aber meist nur *ein einziger*, der quantitativ keineswegs vorzuherrschen braucht, derart, daß sich eine gegen ihn gerichtete Idiosynkrasie entwickelt, obzwar Beobachtungen an anderen, im gleichen Beruf tätigen Idiosynkrasikern lehren, daß anderen Kontaktstoffen potentiell die gleiche Fähigkeit zuerkannt werden muß. Und dies läßt sich derzeit nicht befriedigend erklären. Man vermag keinen Grund anzugeben, warum ein Müller durch Weizenmehl und der andere durch die darin enthaltenen Milben oder durch das zugesetzte Persulfat (v. DISHOECK und ROUX) spezifisch allergisch wird, warum ein Apotheker auf Ipecacuanhapulver, ein anderer auf Lycopodium, ein dritter auf Irispulver reagiert usw. Es zeigt sich mit anderen Worten bei den Berufsidiosynkrasien, wenn auch in enger gezogenen Grenzen, dieselbe launenhafte, durch kein erkennbares Gesetz geregelte Auswahl der Allergene wie bei jenen Idiosynkrasien, welche nicht mit einem bestimmten Beruf in ursächlichen Zusammenhang gebracht werden können.

4. Nach den von R. REHSTEINER in der Schweiz angestellten Erhebungen verteilt sich das Heufieber auf die Stadt- und Landbevölkerung im Verhältnis von 8,0:1,3 pro mille, wobei jedoch aus der Stadt zugewanderte Personen (Lehrer, Pfarrer, Fabrikanten, Beamte) nicht zur Landbevölkerung gerechnet wurden; ohne diese statistische Korrektur war der Prozentsatz der Heufieberkranken bei 12600 Landbewohnern ungefähr gleich groß wie bei 3500 Arbeitern in der Stadt Zürich. Da die Landbevölkerung der Polleneinwirkung weit stärker exponiert ist als die Städter, stellt diese Angabe im Hinblick auf die Berufsidiosynkrasien das Gegenteil von dem dar, was man erwarten würde, und müßte daher zunächst überprüft werden, besonders auch auf ihre Gültigkeit für andere Gegenden.

5. Die Idiosynkrasien wurden namentlich früher als Krankheiten der bemittelten Stände bezeichnet und das Heufieber galt geradezu als ein „aristokratisches“ Leiden. Wie sich diese Dinge tatsächlich verhalten, läßt sich angesichts der widersprechenden Angaben schwer beurteilen.

F. M. RACKEMANN und COLMES, welche zweifellos über besonders große Erfahrungen verfügen, betonen ausdrücklich, daß Asthma und Heufieber sowie auch Ekzem und Urticaria unter reichen und armen Leuten Bostons gleich stark verbreitet sind. In der Schweiz dagegen sollen nach R. REHSTEINER, der seine Untersuchungen ebenfalls an einer Stadtbevölkerung (Zürich) angestellt hat, auf die Intellektuellen („Kopfarbeiter“) prozentuell 20mal mehr Heufieberkranke entfallen als auf die Gesamtbevölkerung und bei Künstlern und Wissenschaftlern soll die Differenz gegenüber dem Durchschnitt noch wesentlich höher sein. E. HANHART (s. BERGER und HANSEN, S. 219) vertritt den Standpunkt, „daß der erblichen Veranlagung bei der Entstehung von Idiosynkrasien gegenüber den Einflüssen der Umwelt weitaus die größere, ja meist die entscheidende Bedeutung zukommt“; dieser Einstellung gemäß sucht er auch die Ursache für die höhere Anfälligkeit der „geistig differenzierten“ in ihrer psychophysischen Verfassung, welche sie zu „Überempfindlichkeiten aller Art“ auf seelischem und körperlichem Gebiete disponiert. Auf gleicher Linie steht die Angabe, daß schizothym Veranlagte weit häufiger mit Heufieber und anderen Idiosynkrasien behaftet sind als reine Pykniker (E. KRETSCHMER, E. HANHART) oder daß der muskulöse Typus wesentlich seltener an Allergien erkrankt als Leptosome, asthenische und Pykniker (K. G. HORNECK).

6. Die Totalfrequenz der Idiosynkrasien soll im Laufe des letzten Jahrhunderts erheblich zugenommen haben. Das Heufieber z. B. wurde zwischen 1830 und 1860 noch für ein relativ seltenes Leiden gehalten (STICKER). Hat de facto eine derartige Zunahme in dem kurzen, kaum 3 Generationen überspannenden Zeitraum stattgefunden, so kann sie nicht mit einer allgemeinen Verschlechterung der Erbgesundheit im Sinne fortschreitender Entartung in ursächlichen Konnex gebracht werden, ein Gedanke, der früher sehr geläufig

war, indem man die Idiosynkrasien als Zeichen der Überkultur und der sinkenden Lebenskraft hinstellte [NAUMANN (1835), zit. nach H. WIEDEMANN], und der neuerdings wieder bei E. HANHART (s. BERGER und HANSEN, S. 217) auftaucht. Da jedoch keine präzisen Angaben über die Zunahme der Idiosynkrasien und speziell des Heufiebers vorliegen, erscheint es überflüssig, über die Möglichkeit und die denkbaren Ursachen und Folgen eines solchen Vorganges Betrachtungen anzustellen. Nur für die Arzneimittelidiosynkrasien darf ein Anstieg der Frequenz aus naheliegenden Gründen (Massenerzeugung neuer Präparate durch die chemisch-pharmazeutische Industrie, gewohnheitsmäßiges Einnehmen von Medikamenten) als gesichert gelten. Daß auch die häufigere Anwendung der Injektionsmethoden die Entstehung solcher Idiosynkrasien begünstigt (K. HANSEN), ist nicht unwahrscheinlich.

Ätiologie.

Das Wort „Ätiologie“ wird in der Lehre von den Idiosynkrasien in doppelter Bedeutung verwendet, einmal um die *genetischen Bedingungen der abnormen Reaktionsbereitschaft*, dann aber auch um die *Agenzien* begrifflich zusammenzufassen, *durch deren Einwirkung die Reaktionen selbst veranlaßt („ausgelöst“) werden.*

1. Die genetischen Bedingungen der idiosynkrasischen Reaktionsbereitschaft.

a) Die individuelle Anlage.

Daß von einer bestimmten Zahl von Menschen, die unter annähernd gleichen Bedingungen leben und gleichen Einwirkungen ausgesetzt sind, nur ein gewisser, relativ geringer Prozentsatz idiosynkrasisch wird, kann nicht anders gedeutet werden, als daß am Zustandekommen der Anomalie eine *besondere Disposition* beteiligt ist; und daß diese relativ seltene Disposition in manchen Generationsfolgen gehäuft auftritt, spricht dafür, daß es sich um eine *konstitutionelle, vererbare Anlage* handelt.

Die Vererbbarkeit der Anlage für Idiosynkrasien wurde zuerst beim *Heufieber* erkannt, und zwar — entsprechend der stärkeren Verbreitung dieser Reaktionsform — schon in jenen weit zurückliegenden Zeiten, in welchen die Pollenätiologie begründet wurde, so von PHOEBUS (1862), WYMAN (1872), BEARD (1876) u. a. Die systematische Erforschung setzte aber erst 1916 mit einer Arbeit von R. A. COOKE und VAN DER VEER ein und erstreckte sich alsbald auch auf die Arznei- und Nahrungsmittel-Idiosynkrasien, deren Zugehörigkeit zur Gruppe der spezifischen Reaktionsanomalien bereits WOLFF-EISNER (1905) und C. v. PIRQUET (1906) erfaßt hatten.

Die Angaben über die Erbllichkeit der Idiosynkrasien sind einerseits aufgebaut auf die statistische Ermittlung des Einflusses erblicher Belastung auf die Frequenz der Idiosynkrasien in einer gemischten Bevölkerung (COOKE und VAN DER VEER, JUNE ADKINSON, W. C. SPAIN und R. A. COOKE, F. M. RACKEMANN, F. B. TALBOT, O. M. SCHLOSS, R. BALYEAT, G. W. BRAY u. a.), andererseits auf die Untersuchung einzelner Stammbäume (E. RAPIN, R. BALYEAT, E. HANHART, SCHMIDT-KEHL, R. S. KUNKEL, C. S. BUCHER und C. E. KEELER, D. SPAICH und M. OSTERTAG, WIENER, ZIEVE und FRIES, G. K. HORNECK u. a.). In beiden Fällen werden meist nur die ausgeprägten Formen berücksichtigt, welche ihren Trägern bewußt sind, ihnen erhebliche Beschwerden bereiten und Gegenstand ärztlicher Behandlung werden. Da aber auch Idiosynkrasien minderen Grades in großer Zahl vorkommen (s. S. 343), wird nicht ein phänotypisches Merkmal, sondern bloß gewisse Extremtypen desselben auf ihre genotypische Bedingtheit geprüft. Wenn man andererseits durch „geschickte“ Fragen das Verhalten der Exploranden, ihrer Verwandtschaft und ihrer Vorfahren festzustellen sucht und den Kreis der allergischen Krankheiten so weit zieht, als dies auf Grund des Schrifttums nur immer möglich ist, schaltet man — besonders bei Familienforschungen — Fehlerquellen ein, die einer verläß-

lichen Kontrolle und Korrektur kaum zugänglich sind. Mit diesen Einschränkungen lassen sich die Ergebnisse wie folgt präzisieren:

1. Die erbliche Belastung läßt sich bei Idiosynkrasikern etwa in der Hälfte aller Fälle feststellen (COOKE und VAN DER VEER), während man unter beliebig ausgewählten nichtidiosynkrasischen Individuen nur etwa 7% mit positiver Familiengeschichte findet (SPAIN und COOKE).

2. Wie aus Punkt 1 implizite hervorgeht, läßt sich die erbliche Belastung bei einer großen Zahl von Idiosynkrasikern (41,6% nach SPAIN und COOKE) nicht nachweisen. Diese Ziffer ist viel zu hoch, um durch die Ungenauigkeit oder Unvollständigkeit der anamnesticen Erhebungen erklärt werden zu können. Es muß daher zugegeben werden, daß die ererbte Anlage keine notwendige Bedingung für die Entwicklung von Idiosynkrasien darstellt, ein Schluß, der sich ja auch aus der Häufung solcher Reaktivitäten in bestimmten Berufen (Mehlasthma, Gewerbeekzeme u. a.) sowie aus den Beobachtungen über experimentell induzierte, klinisch identische Zustände (s. S. 349) ergibt.

3. Es wurde ein Unterschied zwischen *bilateraler* Belastung (von väterlicher *und* mütterlicher Seite her) und *unilateraler* Belastung (entweder nur von väterlicher oder nur von mütterlicher Seite) festgestellt (COOKE und VAN DER VEER, SPAIN und COOKE, J. ADKINSON, R. BALLYEAT, E. HANHART, G. W. BRAY, L. SCHMIDT-KEHL u. a.). Die bilaterale Belastung begünstigt die Entstehung der Idiosynkrasien in höherem Grade als die unilaterale und aus der zahlenmäßigen Erfassung der Differenz wollten zuerst COOKE und VAN DER VEER sowie SPAIN und COOKE und nach ihnen zahlreiche andere Autoren (R. BALLYEAT, E. HANHART, L. SCHMIDT-KEHL, R. S. KUNKEL, C. S. BUCHER und C. E. KEELER, D. SPAICH und M. OSTERTAG u. a.) schließen, 1. daß es sich um einen mendelnden Erbgang handeln dürfte; 2. daß die pathologische Anlage auf der Weitergabe eines einfachen, nichtgeschlechtsgebundenen Gens beruhe und 3. daß dieses Gen über den normalen allelomorphen Erbfaktor dominiere. JUNE ADKINSON sowie in neuerer Zeit WIENER, ZIEVE und FRIES sind jedoch dafür eingetreten, daß das idiosynkrasische Gen recessiven Charakter hat; bezeichnenderweise konnten WIENER und seine Mitarbeiter aus Publikationen, in welchen die Dominanz des pathologischen Gens behauptet worden war, Bestätigungen ihrer gegenteiligen Ansichten herauslesen. Für jede unvoreingenommene Kritik steht die Sache so, daß der Erbgang bisher nicht mit Sicherheit ermittelt werden konnte. Es ist sehr wohl möglich, daß die Annahme eines Allelomorphenpaares von der Form „idiosynkrasisch-nichtidiosynkrasisch bzw. normal“ an sich unrichtig ist, wie dies wiederholt von R. DOERR (5, 6, 7) und in der Folge auch von G. W. BRAY u. a. betont wurde.

4. Die idiosynkrasischen Zustände sind in der Regel bei der Geburt noch nicht vorhanden, sondern treten erst in späterer Zeit auf und zwar nicht in einer bestimmten, sondern — wenn auch nicht mit gleicher Häufigkeit — in jeder beliebigen Epoche der extraterinen Existenz, vom 1. bis zum 40., ja bis zum 70. Lebensjahr. Nach den Angaben von COOKE und VAN DER VEER sowie von SPAIN und COOKE soll sich die idiosynkrasische Anlage im allgemeinen um so früher realisieren, je stärker die Belastung ist, bei bilateral Belasteten meist schon in den ersten 5—10 Lebensjahren, bei unilateral Belasteten in der Mehrzahl der Fälle zwischen dem 10. und 15. Jahr, während bei Individuen mit negativer Familiengeschichte das Maximum der Frequenz erst zwischen dem 20. und 25. Jahre erreicht wird. Als spätester Termin der ersten Manifestationen wird für bilateral Belastete das 35. bis 40. Lebensjahr angegeben; unilateral Belastete oder Individuen mit negativer Familiengeschichte sollen dagegen auch noch weit später befallen werden. Die statistischen Erhebungen, auf welche diese Aussagen basiert sind, haben sich jedoch als anfechtbar erwiesen (B. RATNER, SILBERMAN und GREENBURGH). Aus den Daten, welche von anderen Autoren (M. M. PESHKIN, O'KEEFE, MARKON und SPAIN, F. M. RACKEMANN, CLARKE und LEOPOLD, PINNESS und MILLER u. a.) gesammelt und bearbeitet wurden, geht hervor, daß die Familiengeschichte bzw. die aus ihr erschlossene erbliche Belastung das Alter, in welchem die idiosynkrasischen Symptome beginnen, nur in geringem Grade beeinflußt und daß andere Faktoren bestimmend sind, wie besonders die spezielle klinische Form der Allergie, indem das Heufieber später einsetzt als Asthma, Urticaria oder idiosynkrasisches Ekzem (G. W. BRAY). Wichtig ist ferner die Beschaffenheit des Allergens sowie der Beginn und die Dauer der Einwirkung [PINNESS und MILLER, CLARKE und LEOPOLD, E. W. PHILLIPS (1, 2), H. J. HARA], also Momente, welche nicht die Disposition, sondern die Exposition betreffen.

5. *Das Studium einzelner Stammbäume läßt erkennen, daß die Spezifität der Idiosynkrasien in der Regel ebensowenig vererbt wird wie der klinische Reaktionstypus.* Die Eltern können z. B. an Urticaria nach Genuß von Erdbeeren, die

Kinder an einem durch Aspirin auslösbaren Asthma leiden. Es kommt jedoch auch vor, daß in einer kürzeren oder längeren Generationsfolge dieselbe spezifische Einstellung und der gleiche Reaktionstypus auftritt (GELPKKE, LAROCHE, RICHET FILS und ST. GIRON, LEHNER und RAJKA, CLARKE, DONALLY und COCA, E. HANHART u. a.), was besonders dann auffällig ist, wenn es sich nicht um häufige Typen idiosynkrasischer Reaktivität (Heufieber), sondern um seltenere Formen, z. B. um Intoleranz gegen den Genuß von Käse oder von Lauchpflanzen (E. MORACCI, E. HANHART) handelt. Die Aussagen über die Erblichkeit der idiosynkrasischen Disposition sind allerdings auf Statistiken und Stammbäume basiert, welche davon keine Notiz nehmen, ob in den beiden genannten Beziehungen Übereinstimmung besteht oder nicht. Wenn sich aber die familiäre Häufung auch auf den Reaktionstypus und insbesondere, wenn sie sich auf die Spezifität erstreckt, ist nicht einzusehen, warum diese Übereinstimmung nicht erbbedingt sein soll, ja man muß zugeben, daß das Überwiegen hereditärer Einflüsse in solchem Falle deutlicher zutage tritt und die sonderbaren Spezifitäten verständlicher macht, als wenn die beiden wesentlichen Merkmale der Idiosynkrasien in einer Generationsfolge beständig und in ganz unberechenbarer Weise variieren. Man gelangt so zur Hypothese, daß es vielleicht 2 Arten des Erbganges gibt, einen *unvollständigen*, welcher nur die allgemeine Anlage betrifft, und einen selteneren *vollständigen*, der die Gesamtheit der phänotypischen Eigenschaften des idiosynkrasischen Zustandes umfaßt. Daß das Problem hierdurch noch beträchtlich komplizierter würde, liegt auf der Hand.

6. Viele Idiosynkrasiker sind nicht bloß gegen einen, sondern gegen zwei oder mehrere, bisweilen sogar gegen zahlreiche Stoffe intolerant. Die Multiplizität der auslösenden Stoffe kann dadurch vorgetäuscht sein, daß sie dieselbe wirksame Substanz (das gleiche spezifische Allergen) enthalten, wie dies für bestimmte Kombinationen von BR. BLOCH, L. ADELBERGER, W. JADASSOHN, R. L. MAYER u. a. gezeigt werden konnte. Oft läßt sich aber ein derartiger Zusammenhang ausschließen, so daß man von einer *polyspezifischen Idiosynkrasie* sprechen kann, welche dann häufig die Seltsamkeit der Einstellung, der man schon bei den monospezifischen Zuständen begegnet, in potenziierter Form zeigt. Nach den Angaben von F. M. RACKEMANN und COLMES, welche sich auf ein ansehnliches klinisches Material (2063 Patienten) stützen, sind Personen mit positiver Familiengeschichte relativ häufig (63%) gegen 3 oder mehr Substanzen derart empfindlich, daß ihre Zufuhr Anfälle hervorruft, während dies bei Individuen mit negativer Familiengeschichte seltener (37%) der Fall ist. Auch hier sind es somit nur graduelle Unterschiede, in welchen die erbliche Belastung zum Ausdruck kommt. Treten beim gleichen Individuum mehrere, durch Spezifität oder Reaktionstypus differierende idiosynkrasische Reaktivitäten auf, so können sie entweder zu gleicher Zeit oder in verschiedenen Lebensperioden klinisch manifest werden; es kommt ferner vor, daß sich eine Reaktivität zurückbildet, während andere fortbestehen oder neu hinzutreten.

7. Besonders wichtige Aufschlüsse durfte man von Beobachtungen an *eineiigen Zwillingen* (EZ) und dem Vergleich mit dem Verhalten *zweieiiger Zwillinge* (ZZ) erwarten. Angaben hierüber liegen bis jetzt von E. HANHART und, aus einem größeren Material gewonnen, von D. SPAICH und M. OSTERTAG vor. Die Ergebnisse bedeuteten aber insofern eine Enttäuschung, als auch die EZ, wenn beide Partner befallen werden, ganz verschiedene Idiosynkrasieformen aufweisen können, sowohl was den Reaktionstypus als was die Spezifität anlangt. Ferner zeigte es sich, daß *grundsätzliche* Diskordanz, d. h. Auftreten irgendeiner Form bei einem Zwilling und Fehlen jeder Art beim anderen, auch bei EZ vorkommt, wenn auch seltener als bei ZZ. Die errechneten Prozentzahlen, in welchen das verschiedene Verhalten der EZ und ZZ zahlenmäßig zum Ausdruck kommen soll, sind in Anbetracht des geringen Umfanges der Untersuchungen als durchaus unzuverlässig zu betrachten, was von SPAICH und OSTERTAG bis zu einem gewissen Grade zugegeben, von den Autoren, welche diese Untersuchungen zitieren, jedoch nicht beachtet wird.

Auffallend war endlich, daß sich die Unterschiede zwischen EZ und ZZ hinsichtlich des konkordanten oder diskordanten Verhaltens vollständig ausglich, wenn als Reaktionsform nur das Asthma ins Auge gefaßt wurde. SPAIGH und OSTERTAG meinen, „daß für das Zustandekommen des Asthmas äußere (sensibilisierende) Faktoren eine stärkere Rolle spielen als bei den übrigen allergischen Krankheiten“. Dem ist entgegenzuhalten, daß die idiosynkratischen Asthmatiker an allen Statistiken und Stammbäumen, aus welchen die Vererbbarkeit der Anlage abgeleitet wurde, in erheblichem Ausmaße beteiligt sind. Auch spricht die Beobachtung von G. W. BRAY, RACKEMANN und COLMES u. a., daß gerade das Asthma besonders häufig im frühen Kindesalter einsetzt, viel häufiger als das zum Vergleich herangezogene Heufieber, nicht für das stärkere Überwiegen der exogenen über die konstitutionellen Einflüsse.

In summa muß man feststellen, daß die Zwillingsforschung auf diesem Gebiete keine Aufschlüsse gebracht hat, welche über das schon früher Bekannte wesentlich hinausgehen.

Die Frage, was man sich unter der erblichen Anlage für die Entstehung idiosynkratischer Zustände vorzustellen hat, läßt sich, wie dies aus den vorstehenden Ausführungen klar hervorgeht, nicht befriedigend beantworten. Ich habe sie seinerzeit definiert „als eine pathologische, in manchen Generationsfolgen gehäuft auftretende Steigerung der physiologischen Sensibilisierbarkeit des Menschen, d. h. der Fähigkeit, durch ein- oder mehrmalige Kontakte mit gewissen Stoffen eine spezifisch auf dieselben eingestellte allergische Reaktivität zu erwerben. Das heißt aber nichts anderes, als daß zwischen Idiosynkrasikern und Nichtidiosynkrasikern keine andere als eine rein graduelle Differenz existiert. Es gibt einige Tatsachen, welche eine solche Auffassung rechtfertigen könnten, wie die hundertprozentigen Berufsidiosynkrasien, die experimentelle Erzeugung der Primelidiosynkrasie, welche bei Einhaltung bestimmter Versuchsbedingungen fast immer gelingt (BR. BLOCH und STEINER-WOURLISCH, H. DANNENBERG), und die Möglichkeit, beim Menschen durch Injektion minimaler Dosen artfremder Sera mit großer Regelmäßigkeit eine cutane Allergie gegen diese Proteine hervorzurufen (KÖHLER und HEILMANN, HOOKER, PARK, SIMON und RACKEMANN, MOTE und JONES, DAVIS u. a.). Aber gerade die *cutane Allergie* gibt zu verschiedenen Bedenken Anlaß. Wird sie künstlich durch Sensibilisierung mit artfremdem Serum induziert, so ist sie meist nicht besonders hochgradig und bildet sich oft schon in kurzer Zeit zurück (SCHLOSS), zeigt also in zweifacher Hinsicht andere Eigenschaften wie eine idiosynkratische Reaktivität. Man findet zwar unter nichtidiosynkratischen Erwachsenen zahlreiche Individuen, deren Haut auf Hausstaub, Vogelfedern, Rhus toxicodendron und andere Allergene reagiert, und diese spontan entstandenen Hautallergien sind stärker ausgeprägt und beständiger; sie setzen sich jedoch nicht in Idiosynkrasien um, und können daher nicht ohne weiteres als niederer Grad, als *Prophase eines idiosynkratischen Zustandes betrachtet werden*. Dasselbe Phänomen tritt uns übrigens auch bei den weit mannigfaltigeren cutanen Allergien der Idiosynkrasiker entgegen; wie aus den Untersuchungen von W. BERGER über die Hautreaktivität von Asthmatikern hervorgeht, ist es in der Regel nur *eine* der vielen Substanzen, gegen welche sich die Haut als empfindlich erweist, die einen asthmatischen Anfall auszulösen vermag¹.

Zwischen einer bloßen Sensibilisierung und einer klinisch typischen Idiosynkrasie klafft also vorläufig noch eine unüberbrückte Kluft. Abgesehen davon, daß bei der natürlichen Entstehung der Idiosynkrasien bestimmte Allergene in oft durchaus rätselhafter Weise bevorzugt werden (vgl. S. 345 und 351), versteht man auch nicht, warum die Reaktionstypen der Idiosynkrasiker auch dann differieren, wenn es sich um die gleiche Substanz handelt und wenn nur eine Art des sensibilisierenden Kontaktes in Betracht kommt. Aspirin wird z. B. verschluckt und durch Resorption ins Blut aufgenommen; es gibt aber Aspirinidiosynkrasiker, welche mit Asthma, andere, die mit Exanthenen und wieder andere, die mit Ödemen des Unterhautzellgewebes reagieren, ja es kann sich ereignen, daß eine idiosynkratische Reaktivität, für welche ein enteraler bzw. hämatogener Sensibilisierungsmodus angenommen werden müßte, auf einzelne Bezirke der Haut beschränkt bleibt (*fixe Antipyrexantheme*). Endlich erweist sich die Definition der idiosynkratischen

¹ Einen tierexperimentellen Beitrag zu diesem Problem haben K. LANDSTEINER und M. W. CHASE geliefert. Sie beobachteten bei der intracutanen Sensibilisierung von Meer-schweinchen mit einfachen Chemikalien (Picrylchlorid, 2:4 Dinitrochlorbenzol, s. S. 352) individuelle Verschiedenheiten und erhielten durch Selektion und Paarung der ausgewählten Individuen stark und schwach reagierende Zuchten. Eine Analyse des Erbganges war nicht möglich; doch sprachen die erzielten Resultate eher für einen polymeren, d. h. durch mehrere Gene bedingten Vorgang (vgl. hierzu S. 347). Sukzessive Sensibilisierung mit Dinitrochlorbenzol und Giftsumach ergaben im allgemeinen einen Parallelismus der Sensibilisierbarkeit durch diese beiden Allergene; es kamen aber auch viele Ausnahmen vor (leichte Sensibilisierbarkeit durch Dinitrochlorbenzol kombiniert mit geringer Empfindlichkeit gegen Giftsumach und umgekehrt).

Disposition als pathologische Steigerung der physiologischen Sensibilisierbarkeit als unzureichend, wenn sich die familiär gehäufte, also wohl erbliche Anlage auch auf den Reaktionstypus und die auslösende Substanz erstreckt. Denn in solchen Fällen (s. S. 348) müßte man ja eine pathologische Sensibilisierbarkeit eines *bestimmten* Organs (des „Shockorgans“) durch ein *bestimmtes* Allergen annehmen.

Offenbar ist also das, was man als erbliche Anlage für die Entstehung von Idiosynkrasien bezeichnet, nur *eine* der genetischen Komponenten, deren Wesen zur Zeit nicht präzise bestimmt werden kann, und die, soweit sich dies aus den vorliegenden Beobachtungen ergibt, zwar begünstigend wirkt, aber nicht absolut notwendig ist. Um in den Werdeprozeß dieser Zustände tiefer einzudringen, stehen aber noch zwei andere Wege zur Verfügung. Man kann die Realisationsfaktoren prüfen, welche an der Umsetzung der genotypischen Anlage in das phänotypische Merkmal essentiell beteiligt sind, und da steht der *Sensibilisierungsvorgang* oder, wie sich viele Autoren auszudrücken belieben, die Allergisierung an erster Stelle. Zweitens wäre von der Aufklärung des physiologischen Mechanismus der idiosynkrasischen Reaktionen ein Fortschritt zu erhoffen (s. S. 362).

b) Der Sensibilisierungsvorgang.

Vorerst wird man naturgemäß zu entscheiden haben, ob die spezifische Sensibilisierung eine unerläßliche Vorbedingung für die Entwicklung einer Idiosynkrasie darstellt oder ob die autonome Realisierung einer vorhandenen Anlage ohne vorausgehende Sensibilisierung möglich ist. Wenn man das Modell des anaphylaktischen Experimentes in jeder Hinsicht als maßgebend betrachtet, kann man über die Notwendigkeit der Sensibilisierung nicht in Zweifel sein. Wie aber schon aus den bisherigen Ausführungen erhellt, können die Phänomene der Anaphylaxie und der Idiosynkrasie trotz der vielen und grundsätzlichen Übereinstimmungen doch nicht völlig zur Deckung gebracht werden, und man kann a priori nicht entscheiden, worauf sich die Differenzen erstrecken könnten. Theoretisch wäre eine nichterworbene (ererbte) idiosynkrasische Reaktivität jedenfalls denkbar. Da man die idiosynkrasischen Erscheinungen als Antigen-Antikörperreaktionen mit pathologischer Auswirkung auffaßt, könnte ja der Antikörper infolge einer hereditären Anlage spontan auftreten, wie etwa die Isoagglutinine des menschlichen Blutplasmas. Durch diese Annahme würden nicht nur die Reaktionen auf Erstkontakte (s. weiter unten), sondern auch jene Stammbäume verständlich, in welchen sich die spezifische Einstellung auf eine bestimmte auslösende Substanz fortpflanzt (s. S. 348).

Hält man sich an die Tatsachen, so sprechen *für die Notwendigkeit einer Sensibilisierung* 1. die zahllosen Einzelbeobachtungen, aus denen hervorgeht, daß den auslösenden Kontakten Einwirkungen der gleichen, in manchen Fällen sehr seltenen Substanzen vorausgingen, welche keine klinische Reaktion zur Folge hatten; 2. die Berufsidiosynkrasien; 3. die Möglichkeit, Idiosynkrasien experimentell zu erzeugen, und 4. Beobachtungen, denen zufolge in einer Umgebung, in welcher ein bestimmtes Allergen nicht vorkommt, keine gegen dasselbe gerichtete Idiosynkrasie entstehen kann [HARA (s. S. 343), E. W. PHILLIPS (S. 351) u. a.].

Gegen die Notwendigkeit der Sensibilisierung können nur die Berichte über idiosynkrasische Reaktionen geltend gemacht werden, welche *beim ersten Kontakt* mit einer bestimmten Substanz aufgetreten sein sollen. Der einwandfreie Beweis, daß ein Erstkontakt vorliegt, ist jedoch sehr schwer zu erbringen. Meist sind die auslösenden „Substanzen“ komplexe Stoffgemenge, wie z. B. Nahrungsmittel, deren wirksame Komponente nicht festgestellt wurde, oder es handelt sich zwar um eine Substanz im chemischen Sinne, aber die Chemospezifität der Idiosynkrasie erstreckt sich nicht auf das ganze Molekül, sondern nur auf eine in demselben vertretene Atomgruppe (BR. BLOCH, R. L. MAYER), so daß die Sensibilisierung auch durch eine Substanz bewirkt worden sein könnte, welche mit der auslösenden nicht identisch ist, aber mit ihr die maßgebende Gruppe gemein hat. Da ferner die sensibilisierenden Antigenmengen — speziell bei hochgradiger Disposition — sehr gering sein könnten und vielleicht auch nur einmal oder doch nicht gerade oft einwirken müssen, ist es leicht möglich, daß die Anamnese negativ ausfällt, weil die Sensibilisierung nicht zur Kenntnis des Exploranden gelangte. Kasuistische Belege für solche „unbemerkte“ Sensibilisierungen findet man unter anderem bei K. HANSEN (s. W. BERGER und K. HANSEN, S. 224ff.). Sensibilisierungen können endlich in die ersten Jahre der Kindheit fallen oder bei Brustkindern durch die Muttermilch vermittelt werden (H. H. DONALDY) oder in den

späteren Phasen der intrauterinen Existenz auf diaplacentarem Wege erfolgen (LEHNER und RAJKA, RATNER, JACKSON und GRUEHL, DOERR und SEIDENBERG, B. RATNER, LYON, A. KRYNSKI u. a.).

Bekannt man sich zur unbedingten Notwendigkeit der Sensibilisierung, so ist damit das Problem, soweit die *natürliche* Entstehung der Idiosynkrasien zur Diskussion steht, keineswegs erledigt. Es bleiben dann noch immer zwei Phänomene unaufgeklärt, die bereits an anderen Stellen besprochen wurden und für welche man zweckmäßig die Bezeichnungen der *freien* und der *gebundenen Allergenselektion* verwenden kann. Unter „*freier Allergenselektion*“ wäre die Erscheinung zu verstehen, daß die Sensibilisierung in so vielen Fällen durch ein Allergen erfolgt, das vor ungezählten anderen, welche mit dem gleichen Organismus in Berührung kommt, nichts voraus zu haben scheint, oder sogar hinter ihnen hinsichtlich der Gelegenheit sensibilisierend zu wirken, ganz erheblich zurücksteht. Als „*gebundene Allergenselektion*“ hätten jene Fälle zu gelten, in welchen das sensibilisierende Allergen durch die erbliche Anlage von vornherein bestimmt wird (s. S. 348).

Leider ist über die dosologischen und zeitlichen Bedingungen der natürlichen Sensibilisierungen nur wenig bekannt. Um so größere Bedeutung besitzen die Erfahrungen, über welche PINESS und MILLER sowie namentlich E. W. PHILLIPS und J. A. CLARKE und H. C. LEOPOLD berichtet haben.

In einem Distrikt von Arizona (Phönix) wurde die Kultur der stark stäubenden Zuckerrüben, welche früher in dieser Gegend unbekannt waren, 1936 eingeführt. Im ersten Jahre des Anbaues wurden keine Untersuchungen angestellt. Im zweiten Jahre gaben allergische Personen (Heufieberpatienten anderer Spezifität), welche den Pollen der Zuckerrüben exponiert waren, in erheblichem Prozentsatz (21 von 29) positive Hautreaktionen mit diesem Antigen, die aber nicht besonders stark waren, und klinische Manifestationen waren noch nicht zu konstatieren. Im dritten Jahre waren die Hautreaktionen sehr intensiv und eine erhebliche Zahl der unter Beobachtung stehenden Personen war an schwerer Pollinose erkrankt, wobei Individuen, welche schon früher an einer Allergie gegen die Pollen anderer Chenopodiaceen gelitten hatten, bevorzugt schienen. Es waren also 2 Blütenzeiten erforderlich, um bei disponierten Leuten eine klinisch manifeste Überempfindlichkeit zu erzeugen [E. W. PHILLIPS (1)]. — J. A. CLARKE und H. C. LEOPOLD verglichen in Amerika geborene Heufieberpatienten (Ambrosiapollen) mit aus Europa eingewanderten, wobei in der ersten Gruppe das Alter registriert wurde, in welchem die Anfälle zuerst aufgetreten waren, in der zweiten die vom Zeitpunkt der Einwanderung bis zum Ausbruch der Krankheit verstrichene Zeit. Es ergaben sich für beide Gruppen gleiche Verhältnisse, d. h. es war nicht das Lebensalter maßgebend, sondern die Dauer des sensibilisierenden Kontaktes, die für die weitaus überwiegende Mehrzahl der Personen 5—15 Jahre bzw. Blüteperioden des Ambrosiagrasses betrug. Von E. W. PHILLIPS (2) stammt noch ein weiterer Bericht, demzufolge in Arizona an einer Grasart (*Holcus halepensis*) vorher unbekannte Brandpilze (Sphacelotheraarten) auftraten; es dauerte wenigstens 5 Jahre (Vegetationsperioden), bevor sich bei den Einwohnern cutane Allergien und klinische Krankheitserscheinungen entwickelten, welche auf einer Sensibilisierung durch die Sporen der genannten Pilze beruhten.

Ferner wissen wir, daß sich die Berufsidiosynkrasien bei verschiedenen, anscheinend gleichartig exponierten Individuen mit verschiedener Schnelligkeit entwickeln. So können sich z. B. die Ekzeme der Bäcker bei manchen Personen schon nach Wochen, bei anderen erst nach Jahren zeigen (GOTTRON). Dieses Verhalten macht es — in parenthesis bemerkt — sehr unwahrscheinlich, daß die idiosynkrasische Anlage auf einem einfachen, in den Chromosomen lokalisierten Gen beruht, dem ein antagonistisches „normales“ Gen gegenübersteht, eine Einsicht, zu welcher wir bereits auf einem anderen Wege gelangt sind (s. S. 347).

Aus dem Studium der Berufsidiosynkrasien geht auch hervor, daß das Zustandekommen eines klinisch manifesten Sensibilisierungszustandes unter natürlichen Verhältnissen von der *Beschaffenheit des Allergens* abhängt.

Von Arbeitern in Chininfabriken werden nur 2% gegen Chinin idiosynkrasisch (DOLD), von Fellfärbern 10% gegen Ursol und nach ANCONA bekommen fast alle Menschen Asthma, wenn sie längere Zeit mit dem Staub von Getreide zu tun haben, welches durch die Larven von *Pediculoides ventricosus* verunreinigt ist. Der Satz, den BR. BROCH aus dem Ver-

gleiche der spontanen Primelidiosynkrasie mit der experimentell induzierten ableitete, daß nämlich der Mangel an Disposition durch Verstärkung der Exposition (hohe Allergenkonzentrationen, wiederholte Einwirkung, Traumatisierung der dem Allergenkontakt ausgesetzten Gewebe) fast ausnahmslos ausgeglichen werden kann, ist daher keinesfalls allgemein gültig. Das ergibt sich übrigens auch aus der Tatsache, daß manche Arzneien jahrelang eingenommen oder injiziert werden können, ohne daß sich Zeichen einer idiosynkrasischen Intoleranz einstellen, obwohl es sich um Stoffe handelt, die als auslösende Substanzen bekannt sind und denen wir daher im Sinne der herrschenden Lehre auch sensibilisierende Fähigkeiten zuerkennen müssen. Die Primelidiosynkrasie nimmt offenbar, wie die idiosynkrasischen Ekzeme überhaupt, eine Sonderstellung ein, indem sie in besonders einfacher Art und mit großer Regelmäßigkeit willkürlich erzeugt werden kann. Wahrscheinlich liegt dies daran, daß sich die Epithelzellen der Haut *durch direkte Einwirkung* verschiedener Stoffe leicht und anhaltend umstimmen lassen. Dafür sprechen ja auch die Tierexperimente, in welchen sich nach Behandlung der Haut mit einfachen chemischen Substanzen die Fähigkeit entwickelte, auf die bloße Berührung mit einer Kontaktdermatitis zu antworten (F. A. SIMON, H. W. STRAUS, M. B. SULZBERGER, BR. BLOCH und STEINER-WOURLISCH, STRAUS und COCA, H. TH. SCHREUS, LANDSTEINER und CHASE, KOCH und BUCHWALD). In solchen Experimenten mit einfach gebauten Stoffen von bekannter chemischer Zusammensetzung zeigte es sich übrigens, daß ihre sensibilisierende Wirkung auf die Haut von ihrer chemischen Reaktionsfähigkeit, d. h. von ihrer Neigung, mit anderen Substanzen (also auch mit Substanzen der tierischen Gewebe) Verbindungen einzugehen, abhängt, und daß sich in einer und derselben chemischen Gruppe, z. B. der Gruppe der chlorierten und nitrierten Benzole, erhebliche Unterschiede des allergisierenden Vermögens feststellen lassen (K. LANDSTEINER); es wäre daher wohl möglich, daß das aktive Prinzip der Primel, das Primin, in dieser Hinsicht eine Sonderstellung einnimmt.

Sensibilisierungen können *durch jede beliebige Art der Zufuhr einer Substanz* zustande kommen. Unter natürlichen Verhältnissen sind aber die *Haut*, die *Conjunctiva*, die *Schleimhäute der Respirations- und Verdauungswege* den Berührungen mit körperfremden Stoffen besonders ausgesetzt, und diesem Umstände ist es wohl zuzuschreiben, daß sich die idiosynkrasische Reaktivität so häufig an diesen Stellen lokalisiert oder gar auf eines der genannten Organe beschränkt bleibt. In letzterem Falle ist dann auch meist die Art der reaktionsauslösenden Zufuhr fixiert und steht zum Sensibilisierungsmodus in einem leicht verständlichen Abhängigkeitsverhältnis. Die Lokalisationstendenz kann so weit gehen, daß nicht ein ganzes Gewebskontinuum allergisch wird, sondern wie bei der Haut nur jene (oft scharf begrenzten) Bezirke, welche dem sensibilisierenden Einfluß direkt unterworfen waren (Lokalisation der Nickelkrätze auf unbedeckten Körperteilen, circumscribte Allergie gegen Meerschweinchenhaare an den früher von Meerschweinchen berührten Hautstellen usw.).

Wirkt ein bestimmtes Antigen primär auf zwei oder mehrere der natürlichen Kontaktgewebe ein, so kann sich auf diesem Wege eine *Idiosynkrasie mit multipler Lokalisation* (charakterisiert durch die pathologische Reaktivität mehrerer Gewebe) entwickeln.

Außer der eben beschriebenen *Sensibilisierung von Kontaktflächen* kommt aber, und zwar in einem beträchtlichen Prozentsatz der Fälle, noch ein anderer Sensibilisierungsmodus in Betracht. *Die Substanzen können resorbiert werden, in die Zirkulation übertreten und auf diese Weise auch Organe, die von den primären Kontaktstellen (Eintrittspforten) entfernt sind, in den allergischen Zustand versetzen.* Es kommt auch vor, daß *nur* entfernte Organe empfindlich werden, während die primären Kontaktgewebe normal bleiben.

Die Symptomatologie der auf hämatogenem Wege entstandenen bzw. generalisierten Idiosynkrasien ist die gleiche wie bei jenen Fällen, die wir kraft ihrer Anamnese auf die unmittelbare Sensibilisierung der mit der Außenwelt in Berührung stehenden Gewebe beziehen dürfen; wir begegnen hier und dort denselben einfachen und kombinierten Reaktionstypen. Entweder können somit nur bestimmte Organe allergisch werden oder es kommen nur die Reaktionen einzelner Organe in klinisch faßbarer Form zum Ausdruck. Nicht bei jedem Idiosynkrasiker sind alle reaktionsfähigen bzw. sensibilisierbaren Organe allergisch, sondern oft nur eines oder mehrere, und zwar auch dann, wenn sich der betreffende Stoff sowohl bei den sensibilisierenden wie bei den auslösenden Kontakten nachweislich durch den Blutkreislauf im gesamten Organismus ausbreitet; verschlucktes Aspirin

kann bei einem Individuum Asthma, beim zweiten Exantheme, beim dritten Ödeme des Unterhautzellgewebes hervorrufen, und es kann sogar vorkommen, daß sich eine hämatogen entstandene und hämatogen ausgelöste idiosynkrasische Reaktivität auf einzelne Bezirke der Haut beschränkt (*fixe Antipyrineexantheme*). Die Gründe für eine derartige Auswahl unter den möglichen Lokalisationen sind häufig ganz unbekannt; in manchen Fällen lassen sich prädisponierende Momente, welche früher auf das allergisch gewordene Gewebe eingewirkt hatten, feststellen (lokale Reizungen der Haut durch Belichtung, durch chemische Agenzien usw.).

Einen experimentellen Beitrag zu diesem Fragenkomplex haben K. LANDSTEINER und M. W. CHASE geliefert. Von wenigen Ausnahmen abgesehen (BR. BLOCH, Y. KOBAYASHI) berichten alle Autoren übereinstimmend, daß die experimentelle Sensibilisierung der Haut gegen einfache chemische Verbindungen nur dann mit Sicherheit gelingt, wenn man dieselben direkt auf oder in die Haut bringt (vgl. hierzu S. 352). K. LANDSTEINER und CHASE konnten aber Meerschweinchen durch *intraperitoneale* Injektionen von 2 : 4 : 6 Trinitrochlorbenzol derart sensibilisieren, daß sich eine Allergie vom Typus der Kontaktdermatitis entwickelte; die Umgehung des Hautorgans bei der Sensibilisierung wurde jedoch nur dadurch ermöglicht, daß die Meerschweinchen außer dem Chemikal auch Suspensionen von abgetöteten Tuberkelbacillen in Paraffinöl intraperitoneal erhielten. Wie man sich die Mitwirkung der abgetöteten Tuberkelbacillen vorzustellen hat, blieb zwar unklar; aber die allgemeinere Bedeutung der Versuchsergebnisse ist in der Erkenntnis zu suchen, daß das Zustandekommen solcher Sensibilisierungen an Realisationsfaktoren gebunden sein kann, welche außerhalb jeder Kombination zu liegen scheinen.

Polyspezifität kann auf gleichzeitiger oder aufeinanderfolgender Sensibilisierung mit mehreren Substanzen beruhen oder auch dadurch vorgetäuscht sein, daß eine Mehrzahl von auslösenden Stoffen oder Substanzen dasselbe Allergen oder die gleiche wirksame Atomgruppe enthalten (s. S. 350). Die stärksten Grade von echter allergischer Polyspezifität zeigt die den mannigfachsten Kontakten exponierte und wohl am leichtesten sensibilisierbare Haut. Die Haut ist daher auch dasjenige Organ, in dessen Verhalten die allgemeine Steigerung der pathologischen Sensibilisierbarkeit des Idiosynkrasikers am deutlichsten zum Ausdruck kommt; sie reagiert auf die verschiedensten in der Nahrung, in der Luft, in Krankheitsherden häufig vorkommenden Stoffe in weit höherem Prozentsatze allergisch als die Haut normaler bzw. nichtidiosynkrasischer Menschen (BR. BLOCH, STORM VAN LEEUWEN und VAREKAMP, W. BERGER u. a.). Allerdings scheint die gesteigerte Sensibilisierbarkeit der Haut des Idiosynkrasikers auch nicht völlig richtungslos zu sein, d. h. sie tritt nicht gegenüber allen Stoffen und auch nicht bei jedem beliebigen Einverleibungsmodus in Erscheinung; injiziert man z. B. Asthmatiker mit Pferdeserum subcutan, so wird die Cutanreaktion auf Pferdeserum weder öfter noch stärker positiv als bei normalen Menschen (COOKE und VAN DER VEER). Auch müßte eine allgemein erhöhte Sensibilisierbarkeit gegen die verschiedensten Allergene den praktischen Ärzten und Klinikern auffallen; in der Literatur finden sich aber keine Belege, daß z. B. Heufieberkandidaten Aspirin, Chinin usw. nicht längere Zeit einnehmen können, ohne eine neue Idiosynkrasie gegen diese Drogen zu erwerben. Es liegen zwar Berichte vor, daß die Serumkrankheit in Idiosynkrasikerfamilien gehäuft auftritt (E. HANHART), daß sich zu einer Empfindlichkeit gegen eine bestimmte Pollenart eine Idiosynkrasie gegen andere Pollen hinzugesellen kann, wie in den zitierten Beobachtungen von PHILLIPS, und daß Heufieberkranke, wenn sie als Bäcker tätig sind, leicht und regelmäßig gegen Mehl empfindlich werden (v. DISHOECK und ROUX); aber selbst in jenen Fällen, in welchen Berührungen mit neuen Allergenen besonders leicht zur Entstehung von vorher nicht vorhandenen idiosynkrasischen Reaktivitäten führen, kommt in der gesteigerten Sensibilisierbarkeit noch immer das elektive Prinzip zum Ausdruck.

2. Die Allergene als auslösende Substanzen.

Der *reaktionsauslösende Kontakt* mit dem Allergen, auf welches die Idiosynkrasie spezifisch eingestellt ist, kann auf sehr verschiedene Weise herbeigeführt

werden: 1. durch Aufbringen auf die verletzte oder unverletzte Haut; 2. durch Aufnahme in den Conjunctivalsack; 3. durch Einatmen, in welchem Falle das Allergen meist staubförmig in der Luft verteilt ist; 4. durch Verschlucken; 5. durch die zu therapeutischen oder diagnostischen Zwecken ausgeführten parenteralen (intracutanen, subcutanen intramuskulären, intralumbalen, intravenösen) Injektionen.

Natürlich können sich im Einzelfalle auch zwei oder mehrere Arten des auslösenden Kontaktes miteinander kombinieren; in der Luft verteiltes Material wird z. B. nicht nur eingeatmet werden, sondern auch auf die Bindehaut gelangen. Die ausgelöste Reaktion spielt sich entweder streng am Orte des Kontaktes ab (Nickelkrätze, Jodoformkzeme, die meisten Intracutaninjektionen) oder sie zieht unter Verschonung des primären Kontaktgewebes nur entfernte Organe in Mitleidenschaft (Resorption und hämatogener Transport des auslösenden Allergens); beide Reaktionsformen treten auch miteinander vereint auf und bei den Lokalreaktionen der Haut kann man ferner noch zuweilen ein Fortschreiten „per continuitatem“ beobachten, indem sich z. B. nach intradermalen Injektionen zwar zunächst eine Quaddel an der Einstichstelle zeigt, an die sich aber rasch eine ausgedehntere, um die primär betroffene Stelle gruppierte Urticaria anschließt.

Eine Einteilung der auslösenden Substanzen nach irgendeinem durchgreifenden Prinzip ist unmöglich; Versuche, welche in dieser Richtung unternommen wurden [R. DOERR (5), E. URBACH, K. HANSEN], verfolgten wohl nur den Zweck, die verwirrende Mannigfaltigkeit so zu sichten, daß dem Leser das Nachschlagen erleichtert wird. Eine annähernd vollständige Aufzählung aller Stoffe, welche in der Kasuistik der Idiosynkrasien genannt wurden, beansprucht viel Raum, wie das die Darstellungen von E. URBACH und K. HANSEN zeigen, auf welche spezialistisch orientierte Ärzte verwiesen seien. Hier soll nur das relativ häufiger Vorkommende in Form nachstehender Tabelle erwähnt werden.

Tabelle 2. Auslösende Allergene.

<i>A. Substanzen von unbekannter chemischer Zusammensetzung (größtenteils Eiweißkörper) oder variable und komplizierte Substanzgemische, deren wirksame Komponenten bisher nicht festgestellt werden konnten.</i>	<i>Häufigster Modus der auslösenden Zufuhr</i>
<i>I. Tierische Provenienzen.</i>	
1. Artfremde Blutsera, besonders Pferdeserum	Parenterale Injektion.
2. Fleisch (Muskelsubstanz) verschiedener Schlacht-tiere (Schweine, Pferde, Hühner, Gänse)	Nahrungsmittel; enterale Einverleibung.
3. Innere Organe von Schlacht-tieren (speziell Leber)	Desgl. (Leberpräparate zu therapeutischen Zwecken, auch parenteral).
4. Kaltblüter (Fische, Krebse, Hummern, Lang-gusten, Austern usw.), in rohem oder gekochtem Zustande	Desgl.
5. Milch (Kuhmilch, Pferdemilch) und Molkerei-produkte (Käse)	„
6. Vogeleier, speziell Stoffe im Eiklar und im Ei-dotter des Hühnereies	„
7. Von der Haut abgestoßene Epithelien (Schuppen), Haare und Federn verschiedener Tiere (Pferd, Hund, Katze, Meerschweinchen, Kaninchen, Schafe [Schafwolle], Huhn, Gans, Papagei usw.)	Inhalation des in der Luft fein verteilten Materials; Hautkontakte.
8. Eiweißartige Stoffe von Insekten, wie sie im Honig oder in Getreidestaub vorkommen, wenn das Getreide durch Schmarotzer (Pediculoides ventricosus u. a.) verunreinigt ist	Inhalation, eventuell auch Ingestion.
9. Proteine oder Lipoproteine von Entozoen (Asca-riden, Echinokokken, Oxyuren, Tänien)	Resorption.
10. Stoffe, welche Insekten (Bienen, Wespen, Phle-botomen usw.) durch ihre Stiche einimpfen	Parenteral.

Tabelle 2. (Fortsetzung.)

<i>II. Pflanzliche Provenienzen.</i>	
1. Bakterienproteine	Resorption aus Krankheits-herden; Injektionen.
2. Schimmelpilze bzw. ihre Sporen (besonders <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>A. niger</i> , <i>Penicillium glaucum</i>), welche in der Luft suspendiert sind	Inhalation.
3. Vegetabilische Nahrungsmittel (Nüsse, Stachel-, Erd- oder Himbeeren, Weintrauben, Bananen, Tomaten, Sellerie, Spinat, Kohl, Zwiebeln, Spargeln, Mais, Reis, Hafer, Buchweizen, Kakao und Schokolade usw.)	Ingestion.
4. Staubartig zerkleinerte Teile von höheren Pflanzen (Mehlarten, <i>Ipecacuanha</i> - oder <i>Iris</i> pulver, <i>Ricinus</i> bohnenstaub, Sägemehle gewisser Holzarten, z. B. Palisander- oder Mahagoniholz usw.)	Inhalation, Hautkontakte.
5. Ganze Pflanzen, Pflanzenteile, Pflanzensäfte oder Ausscheidungsprodukte von Pflanzen (Spargel, Vanillefrüchte, Baumwollsamensamen, <i>Rhus</i> arten, speziell <i>Rhus toxicodendron</i> [Giftsumach oder Giftefeu], einheimischer Efeu, Primelarten, Hopfenblüten, Opium, vegetabilische Harze usw.); eine ausführliche Zusammenstellung, welche hauptsächlich jene Stoffe dieser Gruppe berücksichtigt, welche auf die Haut wirken, findet man bei K. TOUTON	Hautkontakte.
6. Pflanzenpollen	Inhalation.
<i>III. Der Staub mancher Wohnräume (COOKE)</i> ; es handelt sich um ein verstäubendes Stoffgemenge, das verschiedene wirksame Allergene (Baumwollfasern, Kapokfragmente, Federpartikel, Schimmelsporen usw.) enthalten kann	Inhalation.
<i>IV. Roh- und Fertigprodukte der Industrien</i> (Teer- und Teerderivate, Kosmetika wie Puder, Lippenstifte, Parfüms, Seifen, Odol, Nahrungsmittel verschiedener Art, darunter auch die Handelspeptone, Produkte der pharmazeutischen Industrie usw.)	Hautkontakte (speziell bei den gewerblichen Idiosynkrasien), Inhalation, bei pharmazeutischen Produkten auch Aufnahme per os oder parenterale Injektionen.
<i>B. Substanzen von bekannter chemischer Zusammensetzung (Nichtproteide).</i>	
p-Phenylfarbstoffe (Ursol), Nickelsalze, Jod-, Arsen-, Hg-Verbindungen, Chinin, Aspirin, Antipyrin, Pyramidon, Veramon, Veronal, Phenolphthalein, Opium, Codein u. a.	Hautkontakte, Ingestion, Injektion.

Bei vorhandener Reaktionsbereitschaft kann eine idiosynkrasische Reaktion (Asthma, Urticaria) auch psychisch ausgelöst werden. Bei einer gegen Rosenpollen empfindlichen Patientin rief der Anblick einer Papierrose (MACKENZIE), bei einem Heufieberkandidaten der Anblick des Gemäldes einer Heuernte (DALE) Asthma hervor. Nach DALE handelt es sich hier um Vorgänge, welche zur Auslösung der Anfälle durch stoffliche Agenzien in einem ähnlichen Verhältnis stehen wie die „bedingten“, durch Erfahrung und Übung erworbenen zu den „unbedingten“, nur durch Reizung der Mundschleimhaut induzierbaren Speichelreflexen PAWLOWS. Dieser Erklärung hat sich auch K. HANSEN angeschlossen, in dem er annimmt, daß der psychischen Auslösbarkeit in jedem Falle eine größere Zahl von Reaktionen vorausgeht, welche durch das spezifische Allergen hervorgerufen werden; nur auf diese Weise könne der Reaktionsablauf

schließlich so erleichtert werden, daß der bloß vorgestellte Allergenkontakt genügt, um den eingeübten, dem geringsten Impuls folgenden Mechanismus abrollen zu lassen. Es existieren aber verbürgte Beobachtungen, daß der auslösende psychische Affekt in keiner erkennbaren Beziehung zum wirksamen Allergen zu stehen braucht, ferner, daß irgendwelche psychische Affekte bei Personen ohne idiosynkrasische Vorgeschichte (d. h. ohne vorausgegangene, durch spezifische Allergene ausgelöste Anfälle) Asthma, Rhinitis vasomotoria, Urticaria, QUINCKESCHES Ödem hervorzurufen vermögen. Hier wäre die Deutung als bedingter Reflex offenbar willkürlich; es ist wohl eher an eine engere Verwandtschaft zur sog. „physikalischen Allergie“ zu denken (Entstehung idiosynkrasiformer Syndrome infolge mechanischer, thermischer oder aktinischer Einflüsse).

Pathologische Physiologie.

Die begriffsbestimmenden Merkmale der Idiosynkrasien lassen keine einfachere Erklärung zu als die Annahme, daß die abnorme Reaktivität auf besonderen *Antikörpern* oder *Reaktionskörpern* (*Reaginen*) beruht, welche auf die auslösenden Stoffe spezifisch eingestellt sind und mit denselben abreagieren; *diese Reaktion wäre dann als das pathogene Agens anzusehen und nicht die auslösende Substanz als solche*, woraus sich die Unabhängigkeit der eintretenden Funktionsstörungen von der Beschaffenheit der auslösenden Substanzen ebenso zwanglos ergibt wie die symptomatologische Gleichartigkeit der Krankheitsbilder. Die Vorstellung, daß alle derartigen Reaktionen, mögen auch die Reaktionskomponenten noch so sehr variieren, einen pathogenen Vorgang miteinander gemein haben, bereitet keine Schwierigkeiten, *wenn dieses gemeinsame Element nicht im Reaktionsprodukt, sondern in der Identität der Begleiterscheinungen der Reaktion gesucht wird*. Die endgültige Lösung des Problems bestünde dann nur noch in der Ermittlung dieser sich stets gleichbleibenden Konsequenzen von Antigen-Antikörperreaktionen und — falls sich dies nicht automatisch ergibt — in der Aufdeckung der Ursachen ihrer pathologischen Auswirkung.

Für die Erforschung des Mechanismus der experimentellen Anaphylaxie ist derselbe Gedankengang maßgebend gewesen, seit man sich von der Idee lossagte, daß das aus der Vereinigung von Antigen und Antikörper hervorgehende Reaktionsprodukt gewebsschädigende bzw. zellreizende Eigenschaften besitzen müsse. Da die Anaphylaxie der experimentellen Analyse weit größere Möglichkeiten bietet als die Idiosynkrasie, erscheint es rationell, die Ergebnisse auf dem erstgenannten Gebiet ins Auge zu fassen und zu untersuchen, in welchem Ausmaße sie auf die idiosynkrasischen Reaktionen angewendet werden können. Nun ist eine große und auch jetzt noch wachsende Zahl von Hypothesen aufgestellt worden, um die Pathogenese des anaphylaktischen Schocks zu erklären; es sind aber eigentlich nur 2 Theorien, welche sich allgemeinerer Anerkennung erfreuen, und die man dadurch charakterisieren kann, daß die eine die Antigen-Antikörperreaktion *an sich* als pathogenen Faktor betrachtet, während die andere in dieser Reaktion nur einen Reiz erblickt, welcher bestimmte Zellen zur Ausschüttung von toxischen, histaminartigen Substanzen (abgekürzt „H-Substanzen“) veranlaßt. Beide Theorien operieren mit der Hilfsannahme, *daß die Antigen-Antikörperreaktion an den Zellen selbst abläuft, daß also der Antikörper an oder in gewissen Zellen lokalisiert („zellständig“ oder „sessil“) ist und daß nur diese Lokalisation für die zellreizende Wirkung bzw. für die Liberierung der H-Substanzen maßgebend ist, nicht aber der freie, im Blute zirkulierende Antikörper*. Das vorliegende Beweismaterial kann hier nicht eingehender besprochen werden. Es reicht nicht aus, um sich definitiv auf eine bestimmte, alle bekannten Tatsachen befriedigende Hypothese festzulegen. Andererseits sind die vorgebrachten Einwände nicht derart, daß eine spätere Klärung ausgeschlossen erscheint bzw. daß eine der konkurrierenden Theorien aufgegeben werden müßte. Es liegt ferner weder in der Vorstellung einer direkten (physikalischen) noch einer durch freierwende H-Substanzen vermittelten (chemischen) Zellreizung die Notwendigkeit, daß der Effekt nicht anders als durch eine zellständige Antigen-Antikörperreaktion zustande kommen kann. *Noxen, welche primär, also auf den normalen Organismus einwirken, könnten, falls sie dieselben*

Angriffspunkte haben, ganz ähnlich wirken wie eine Reinjektion des Antigens auf ein spezifisch sensibilisiertes Tier. In der Tat kennt man solche „anaphylaktoide“ Phänomene schon seit langer Zeit und war bemüht, sie in eine engere Beziehung zu den anaphylaktischen Erscheinungen zu bringen. In dieser Hinsicht ist insofern ein Fortschritt im Sinne der Histamintheorie zu verzeichnen, als die Ausschüttung von Histamin nach der primären Einwirkung von Bienengift (W. FELDBERG und C. H. KELLAWAY), Staphylotoxin (W. FELDBERG und E. V. KEOGH), von gewissen Schlangengiften (W. FELDBERG und C. H. KELLAWAY, C. A. DRAGSTEDT, MEAD und EYER), Sublimat (W. FELDBERG und C. H. KELLAWAY), von Pepton (C. A. DRAGSTEDT und MEAD, J. TINEL, UNGAR und PARROTT) und von Pepsin (RAMIREZ, LAWTON und DRAGSTEDT) festgestellt wurde.

Fragen wir uns nun, in welchem Umfange sich die skizzierten Tatsachen und Hypothesen auf die Idiosynkrasien übertragen lassen, so wären zu den eingangs aufgezählten fundamentalen Analogien (symptomatologische Ähnlichkeit der Reaktionen, spezifische Auslösbarkeit derselben durch bestimmte Substanzen und Unabhängigkeit von der besonderen Beschaffenheit dieser Substanzen) noch einige wichtige Punkte hinzuzufügen, welche zum Teil die enge Verwandtschaft der beiden Phänomene vertiefen, zum Teil jedoch Differenzen betreffen, welche eine restlose Identifizierung vorderhand noch nicht gestatten.

1. Die idiosynkrasischen Antikörper (Reagine).

Wie schon an anderer Stelle betont wurde, hat man zwischen „freiem“ oder zirkulierendem Antikörper, d. h. Antikörper im Blutserum eines idiosynkrasischen Individuums und „fixem“, d. h. an Gewebe gebundenem Antikörper zu unterscheiden.

Die Existenz des fixen (zellständigen) Antikörpers ergibt sich a) aus der als gesichert anzusehenden Erkenntnis, daß die Antikörper Produkte von Zellen sind, somit zumindest in einer Phase ihrer Entstehung im Verbands der Zelle stehen und erst sekundär an die Körperflüssigkeiten abgestoßen werden; b) aus der Tatsache, daß Hautstellen, welche durch reagenhaltiges Serum, also durch freien Antikörper passiv sensibilisiert werden, ihre Empfindlichkeit gegen nachträgliche Allergenzufuhr durch mehrere Tage, ja durch mehrere Wochen bewahren (W. JADASSOHN und BIBERSTEIN, COCA und GROVE, CLARKE und GALLAGHER u. a.), was, da die geänderte Reaktivität auf die präparierte Stelle beschränkt bleibt, als Bindung der passiv einverleibten Reagine an die Gewebe, als Umwandlung von freiem in fixen Antikörper aufgefaßt werden kann (COCA und GROVE); c) aus der schon von BR. BLOCH und MASSINI angenommenen, aber erst von NÄGELI, DE QUERVAIN und STALDER nachgewiesenen Transplantierbarkeit idiosynkrasisch reagierender Gewebe. Wenn man nämlich bei einem an fixen Arzneixanthenen (s. S. 349) leidenden Individuum die abnorm reagierende Hautpartie durch Autotransplantation gegen eine normale wechselseitig vertauscht, bewahrt erstere ihr pathologisches Verhalten auch am neuen Standort, während die normale, obwohl sie nun dort eingeheilt ist, wo früher das empfindliche Gewebe aufsaß, auf Allergeneinwirkung nach wie vor nicht reagiert. Diese Angaben wurden von URBACH und SIDARAVICIUS bestätigt.

Der Nachweis von freiem Antikörper wird meist nach der *Methode von C. PRAUSNITZ und H. KÜSTNER* so durchgeführt, daß man 0,1 ccm Blutserum eines idiosynkrasischen Individuums einer normalen Versuchsperson intracutan injiziert und nach 24—48 Stunden das Allergen an der gleichen Stelle in möglichst kleinem Volum (0,1 ccm) ebenfalls intracutan einspritzt. Die lokale Reaktion kann verschiedene Intensitätsabstufungen zeigen, von leichter diffuser Rötung und Schwellung bis zur Bildung einer ausgedehnten, mit pseudopodienartigen Fortsätzen versehenen und von einem breiten, erythematösen Hofe umgebenen, stark juckenden Quaddel; sie entwickelt sich in der Regel innerhalb einer kurzen, nach Minuten bemessenen Frist. Diese Versuchsanordnung gestattet mehrfache Abänderungen. Statt des Blutserums kann man nach KÖNIGSTEIN und URBACH Blaseninhalt in der Menge von 0,05 ccm verwenden, den man sich in der Weise verschafft, daß man durch Einwirkung des Allergens eine allergische Lokalreaktion der Haut hervorruft und an dieser Stelle durch Auflegen eines Kantharidenpflasters eine Blase erzeugt. Unlösliche Allergene kann man

auf die sensibilisierten Hautstellen der Versuchsperson einfach auflegen. Da ferner manche Allergene an sich reizend auf die Haut wirken und so ein positives Ergebnis vortäuschen können, empfiehlt es sich in solchen Fällen eine „*Fernauslösung*“ zu versuchen, indem man das Allergen entweder an einem von der sensibilisierten Stelle entfernten Orte einspritzt oder dasselbe per os, rectal oder intranasal zuführt (E. URBACH, J. FREEMAN, A. und M. WALZER, W. JADASSOHN, M. COHEN, ECKER, BREITBART und RUDOLPH u. v. a.).

Es liegen vereinzelte Angaben vor, denen zufolge die idiosynkrasischen Reagine auch im *Tierexperiment* nachgewiesen werden können; die Resultate waren aber zumeist nicht überzeugend und konnten von anderen Autoren nicht reproduziert werden.

Beim Vermischen reagenthaltiger Sera mit den spezifischen Allergenen tritt keine Flockung („Präzipitation“) ein (COCA und GROVE, W. JADASSOHN)¹. Ist im Allergen-Reagingemisch Komplement vorhanden, so kann dasselbe gebunden werden, wobei man in gewissen Kombinationen, z. B. bei der Verwendung von Eiklar als Allergen, eine ungewöhnlich breite untere Hemmungzone bekommt, d. h. das Allergen muß sehr stark verdünnt werden, so daß die Zone der Komplementbindung in den üblichen Auswertungsreihen weit nach rechts verschoben und eng begrenzt ist (GYÖRGY, MORO und WITEBSKY, E. BOSCH, GYÖRGY und WITEBSKY, MORO, P. WORINGER, BOSTRÖM und HELLERSTRÖM, G. ALBUS u. a.). Es liegen aber auch zahlreiche Berichte über völlig negative Ergebnisse der Komplementbindungsreaktionen vor; für bestimmte Gruppen von Allergenen (Arzneimittel, chemisch definierte Substanzen) ist das Versagen dieser Reaktion als allgemein gültige Regel zu betrachten (E. URBACH). Die negativen Ergebnisse der serologischen Methoden des Antikörpernachweises werden in der üblichen Ausdrucksweise so formuliert, daß „die Sera der Idiosynkrasiker keine Präzipitine und in vielen Fällen auch keine komplementbindenden Antikörper enthalten“. Es wäre aber möglich, daß Reagin und Allergen *in vitro* überhaupt nicht reagieren. J. M. NEWELL vermischte das Serum eines gegen Kaninchenhaare und Kaninchenserum empfindlichen Individuums mit Kaninchenserum und vermochte weder mit Hilfe der Ultrazentrifuge noch mit dem Elektrophoreseapparat von TISELIUS irgendwelche physikalische Veränderungen als Ausdruck einer stattgefundenen Antigen-Antikörperreaktion zu konstatieren. Wenn man ferner von der Voraussetzung ausgeht, daß nicht das Reaktionsprodukt, sondern der Reaktionsablauf im Organismus die krankhaften Erscheinungen auslöst (s. S. 356), wäre zu erwarten, daß im Reagensglase hergestellte Gemenge von Reagin und Allergen, in die Haut normaler Menschen injiziert, keine pathologische Wirkung entfalten, falls schon *in vitro* eine gegenseitige Absättigung der beiden Reaktionskomponenten unter geeigneten quantitativen Bedingungen vor sich geht. Dieser wichtige Versuch wurde von vielen Autoren ausgeführt, lieferte aber kontradiktorische Resultate. R. A. COOKE, BARNARD, HEALD und STULL konnten die Widersprüche dahin aufklären, daß die Gemische nur dann unwirksam sind, wenn sie mit dem Serum spezifisch behandelter („desensibilisierter“) Patienten hergestellt werden, weil solche Sera einen Stoff enthalten, welcher die Vereinigung von Reagin und Allergen im Organismus verhindert². Stammt dagegen das Serum von einem noch nicht behandelten Idiosynkrasiker, so *rufen die Gemische mit Allergen*

¹ Die gegenteiligen Angaben von COHEN und WELLER, auf einer besonderen Technik beruhend, bedürfen vorerst noch der Bestätigung.

² Daß das Reagin in solchen Gemischen nicht neutralisiert ist und auch im Organismus nicht neutralisiert wird, geht daraus hervor, daß die mit solchen Gemischen injizierten Hautstellen passiv präpariert werden, derart, daß sie nach 48 Stunden auf eine Probe mit Allergen positiv reagieren.

typische Reaktionen hervor¹. Für die Beurteilung der Vorgänge im Reagensglase ist natürlich der Fall maßgebend, in welchem das Serum nur das Reagin, nicht aber den Hemmungsstoff enthält, und man kommt daher zu dem Schluß, daß *in vitro* keine Neutralisierung des Reagins durch das Allergen und umgekehrt auch keine Bindung des Allergens durch das Reagin erfolgt. Wohl liegen in beiden Beziehungen positive Behauptungen vor, für die Neutralisierung des Reagins von A. COCA und E. F. GROVE, PH. LEVINE und A. COCA, W. JADASSOHN, für eine Abschwächung oder Absättigung des Allergens von STORM VAN LEEUWEN, W. JADASSOHN, D. HARLEY u. a.; doch können solche Experimente nicht anders als mit Gemischen von Allergen mit idiosynkratischem Serum ausgeführt werden und der entscheidende Umstand, ob die Sera von behandelten oder unbehandelten Individuen entnommen wurden und demgemäß den Hemmungsstoff enthielten oder nicht, fand keine Beachtung.

Aus der Unfähigkeit des freien (nicht an Körperzellen gebundenen) Reagins mit seinem Allergen *in vitro* abzureagieren, würde sich unmittelbar die Aussage ergeben, daß humorale, im strömenden Blut stattfindende Reaktionen zwischen Reagin und Allergen als Ursache der idiosynkratischen Krankheitserscheinungen prinzipiell auszuschließen sind; dies um so mehr, als eine Neutralisierung des Reagins durch zugesetztes Allergen im Reagensglase auch dann nicht erfolgt, wenn im Reaktionsgemisch Blutzellen vorhanden sind (D. HARLEY). Mit dieser Auffassung stimmt die Beobachtung überein, daß der Reagingehalt des Blutes kein Maßstab für den Grad der idiosynkratischen Empfindlichkeit ist. Insbesondere hat eine erfolgreiche spezifische Behandlung mit steigenden Allergenmengen (z. B. beim Heufieber) keineswegs immer ein Absinken des Reaginspiegels im Blute zur Folge; die passiv präparierende Kraft des Serums kann ganz unverändert bleiben (LEVINE und COCA, GAY und CHANT, COOKE, BARNARD, HEBALD und STULL) oder kann sogar erheblich zunehmen, so daß der Nachweis des Reagins im PRAUSNITZ-KÜSTNERSchen Versuch bisweilen erst im Verlauf einer spezifischen Desensibilisierung positive Resultate liefert (KALLOS und KALLOS-DEFFNER, E. URBACH u. a.).

Die Vorstellung, daß ein hoher Reagingehalt des Blutes die idiosynkratischen Reaktionen antagonistisch beeinflusst, weil er zugeführtes Allergen absättigt und dasselbe auf diese Weise vom Erfolgsort, nämlich vom zellständigen (fixen) Reagin ablenkt (R. WEIL, R. DOERR, E. URBACH, K. HANSEN, P. KALLOS), ist selbstverständlich unhaltbar, wenn man zugibt, daß freies Reagin durch Allergen überhaupt nicht neutralisiert werden kann. Der Erfolg einer spezifischen „Desensibilisierung“ beruht eben nicht auf der Vermehrung des angeblich schützenden Antikörpers im Blute, sondern auf der Produktion der oben erwähnten Hemmungssubstanz, deren Existenz auch dadurch nachgewiesen werden konnte, daß Heufieberkranke im akuten Stadium eine auffallende und anhaltende Besserung ihres Leidens zeigen, wenn man ihnen das Blut von behandelten Fällen (gleicher Spezifität) transfundiert (R. A. COOKE, BARNARD, HEBALD und STULL). Was man zu behaupten berechtigt ist, wäre somit nur, daß der Reaginspiegel im Blut für die Reaktivität des Idiosynkrasikers irrelevant ist.

Wird durch diese Auffassung der Zusammenhang zwischen Idiosynkrasie und Anaphylaxie gelockert? Darauf ist zunächst zu erwidern, daß auch bei der Anaphylaxie der Titer des (durch den passiven Versuch) im Blute nachweisbaren Antikörpers für die Reaktionsfähigkeit belanglos ist. Daß hier kein Parallelismus besteht, wurde in verschiedenartig variierten Versuchen schon von R. DOERR und seinen Mitarbeitern, von R. WEIL, von KELLAWAY und COWELL u. v. a., zuletzt in erneuter sorgfältiger Überprüfung von W. SCHÄFER nachgewiesen. Das Analogon der Hemmungssubstanz, welche im Blut spezifisch behandelter Idiosynkrasiker (Heufieberpatienten) auftritt, wurde von J. MOLDOVAN bei der Anaphylaxie im „Reticulin M“ gefunden. Existieren aber vielleicht fundamentale Unterschiede zwischen Reagin und anaphylaktischem Antikörper? COCA nahm an, daß die Reagine in anderen Organen gebildet werden wie die anaphylaktischen Antikörper, und daß das, was in Idiosynkrasikerfamilien vererbt wird, das „reaginogene“ Organ sei; nur das

¹ Hier läuft die Reaktion im Organismus ab, das Reagin wird ungehindert neutralisiert und die Hautstelle erweist sich bei einer nach 48 Stunden vorgenommenen Testung mit Allergen als unempfindlich.

hereditär hierzu befähigte Individuum wäre hiernach imstande, Reagine zu produzieren. Mit Hilfe der PRAUSNITZ-KÜSTNERSchen Technik konnten aber Reagine im Blute zahlreicher Individuen nachgewiesen werden, welche infolge einer Seruminjektion unter den Symptomen der Serumkrankheit erkrankt waren (COOKE und SPAIN, ARENT DE BESCHE, S. TUFT und S. G. RAMSDELL); ebenso findet man Stoffe vom typischen Verhalten der Reagine im Serum von Menschen, welche an einer Infektion mit *Ascaris lumbricoides* leiden oder viel mit Ascariden manipulieren, und in beiden Fällen handelt es sich um „induzierte“ oder „Expositionsallergien“, für deren Zustandekommen die erbliche Veranlagung nicht maßgebend sein kann. Ebenso können die bei einem hohen Prozentsatz der beschäftigten Arbeiter auftretenden Berufsidiosynkrasien (s. S. 344), sofern sie mit positivem Reaginbefund einhergehen, als Beweise gelten, daß im Prinzip jeder normale Mensch Reagine zu bilden vermag.

Diskussionen, ob bzw. unter welchen Bedingungen Reagine oder anaphylaktische Antikörper im menschlichen und tierischen Organismus entstehen, setzen stillschweigend voraus, daß es Kriterien gibt, welche eine Differenzierung der so benannten Serumstoffe gestatten. Auf Grund des gegenwärtigen Standes unserer Kenntnisse kann man, von Nebensächlichem absehend, folgende Unterschiede anführen: 1. die anaphylaktischen Antikörper werden durch ihre Antigene *in vitro* neutralisiert (DOERR und RÜSS, R. WEIL u. a.) und reagieren mit denselben sichtbar unter Niederschlagsbildung (vgl. hierzu die Angaben über das Verhalten der Reagine auf S. 358); 2. mit anaphylaktischem (passiv präparierendem) Antikörper vom Kaninchen läßt sich der PRAUSNITZ-KÜSTNERSche Versuch am Kaninchen nicht reproduzieren (COCA und GROVE); 3. der klassische Typus des passiv anaphylaktischen Experimentes (intraperitoneale Präparierung von Meerschweinchen mit Immunsorum, nach 48 Stunden intravenöse Erfolgsinjektion des Antigens) liefert negative Resultate, wenn man zur Präparierung reaginhaltige Sera von Idiosynkrasikern (Asthmatikern) verwendet (COOKE und SPAIN, A. DE BESCHE, OTTO und ADELSBERGER); auch reagiert der glatte Muskel (Uterus) solcher Meerschweinchen in der DALESchen Versuchsanordnung nicht auf Antigenkontakt (COOKE und SPAIN). Diese Gegenüberstellung gründet sich jedoch auf Versuche, in welchen mit der Existenz von hemmenden Substanzen nicht gerechnet wurde, und ist übrigens insofern schematisiert, als die Sera von Serumkranken oder von mit Pferdeserum injizierten Menschen eine Mittelstellung einnehmen, indem man mit denselben einerseits die Reaktion nach PRAUSNITZ-KÜSTNER und andererseits auch das passive Experiment am Meerschweinchen mit positivem Erfolge durchführen kann (TUFT und RAMSDELL, COOKE und SPAIN, A. DE BESCHE, OTTO und ADELSBERGER). Ferner liegen Berichte vor, denen zufolge eine lokale passive Sensibilisierung der menschlichen Haut nach Art der Reaktion von PRAUSNITZ-KÜSTER mit Kaninchenimmunsora, die in Ansehung ihrer Provenienz kein Reagin enthalten konnten, möglich war (COOKE und SPAIN, A. DE BESCHE).

Wenn man also — auch mit Rücksicht auf die noch nicht genügend geklärte Sachlage — die Identität von Reagin und anaphylaktischem Antikörper noch nicht zugestehen will, kann doch über ihre nahe Verwandtschaft kein Zweifel bestehen. OTTO und ADELSBERGER, welche sich um ihre Differenzierung besonders bemühten, sprechen von „Doppelgängern“, „deren eindeutige Trennung, etwa durch den PRAUSNITZ-KÜSTNERSchen Versuch, augenscheinlich nicht so leicht gelingt, wie dies behauptet wurde“. Wer jetzt in der Sache das Wort nehmen will, müßte jedenfalls die Möglichkeit oder Unmöglichkeit der spezifischen Absättigung *in vitro* in den Vordergrund stellen; gerade in dieser Hinsicht wären aber ausgedehnte neue Untersuchungen notwendig, welche sich auf Reagine, künstlich erzeugte Antisera von Tieren und Menschen und auf die Sera Serumkranker erstrecken und auf die Interferenz hemmender Substanzen Rücksicht nehmen.

2. Allergene und Anaphylaktogene.

Lange Zeit hindurch galt der Satz, daß ein vollwertiges Anaphylaktogen, d. h. ein Stoff, der im aktiv anaphylaktischen Experiment sowohl sensibilisierend als auch auslösend wirkt, ein Eiweißkörper sein muß, eine Auffassung, welche durch die Überzeugung gestützt wurde, daß auch die Träger der serologischen Spezifität ausnahmslos zu den Proteinen gehören. Damit stand die Beschaffenheit der Allergene in offenkundigem Widerspruch. Die Substanzen, welche auf Idiosynkrasiker reaktionsauslösend wirken, sind zum Teile chemisch

definierte, oft sehr einfach gebaute Körper (Jod, Jodkalium, Jodoform, Formalin, Salvarsan, Aspirin, Antipyrin, Veronal, Nirvanol, Chinin, Morphium, Nickelsalze, Hg-Verbindungen usw.) und eine ansehnliche Zahl von Idiosynkrasien, welche in bestimmten Berufen gehäuft auftreten oder experimentell induziert werden konnten, ließ keinen Zweifel aufkommen, daß auch die spezifisch-sensibilisierende Funktion nicht an hochmolekulare Proteine mit ausgeprägtem Antigencharakter gebunden sein muß.

Dieser Gegensatz, der schon WOLFF-EISNER beschäftigte, ist jedoch später von zwei Seiten her größtenteils überbrückt worden. Zunächst durch die Feststellung, daß das Eiweiß für die sensibilisierende Fähigkeit eines Anaphylaktogens eine andere Bedeutung hat als für seine auslösende Kraft bei bereits vorhandenem aktivem oder passivem Sensibilisierungszustand. Nur für die erstgenannte Eigenschaft, die mit der antikörperproduzierenden Wirkung identifiziert werden durfte, schien das Eiweiß unerlässlich zu sein; die spezifische Auslösung konnte dagegen auch durch eine nichtproteide und nichtsensibilisierende Substanz, z. B. durch ein Polysaccharid (TOMCSIK und KUBOTCHKIN), erfolgen. Es stellte sich dann auf Grund der Untersuchungen von K. LANDSTEINER und seinen Mitarbeitern heraus, daß Stoffe der zweiten Art, die als *Haptene*, wohl auch als *Halbantigene* bezeichnet wurden, in Verbindung mit antigenem Eiweiß die Qualitäten eines Vollantigens erlangen, d. h. daß sie an Eiweiß gekoppelt zu sensibilisieren vermögen und die Spezifität des resultierenden anaphylaktischen Zustandes bestimmen oder mitbestimmen. Auch relativ einfache Verbindungen von bekannter chemischer Konstitution, wie Atoxyl, Azofarbstoffe usw., werden durch die Mitwirkung einer „Eiweißschiene“ instand gesetzt, sensibilisierend zu wirken, d. h. Antikörper zu bilden und auf diesem Umwege ihre chemische Eigenart in serologische Spezifität umzusetzen. Die von F. OBERMEIER und E. P. PICK inaugurierten und namentlich von K. LANDSTEINER ausgebauten Kenntnisse über die chemischen Grundlagen der serologischen Spezifität fanden so auf dem Gebiete der Anaphylaxie eine Bestätigung.

So war also vorerst die Sensibilisierung mit nichtproteiden Substanzen von bekannter und relativ einfacher chemischer Zusammensetzung dem Verständnis erschlossen. Sie konnten sich — ganz im Sinne der schon von WOLFF-EISNER aufgestellten Theorie — im Organismus mit arteigenem Eiweiß verbinden und diesem die Antigenfunktion durch Aufprägung ihrer Spezifität verleihen. Wie die interessanten Untersuchungen von R. L. MAYER über die Allergien der Pelzfärber gezeigt haben, kann die in den Organismus eingeführte Verbindung noch vor ihrer Koppelung an Eiweiß Veränderungen erleiden, z. B. durch Oxydation oder Reduktion, so daß die Spezifität der entstehenden Allergie nicht ihr, sondern dem sekundären Derivat entspricht. Der Zeitfaktor spielt naturgemäß beim Sensibilisierungsvorgang keine Rolle. Dagegen muß man sich fragen, ob es möglich ist, daß auch der Auslösung einer Reaktion eine Anlagerung an das arteigene Eiweiß des Organismus vorausgehen muß; im anaphylaktischen Experiment am Meerschweinchen wird ja das Antigen intravenös injiziert und der Schock setzt nach so kurzer Latenz ein, daß ein zweiphasischer Prozeß unwahrscheinlich wird. In der Tat liegen Beobachtungen vor, daß man mit gewissen Chemikalien zwar sensibilisieren, aber keinen Schock hervorrufen kann (A. KLOPSTOCK und G. E. SELTER, FIERZ, JADASSOHN und STOLL). Die Auslösung idiosynkrasischer Reaktionen erfolgt indes unter natürlichen Verhältnissen nicht durch intravenöse Injektion des Allergens, sondern durch andere Arten der Zufuhr, für welche das Zeitmoment nicht so sehr in die Waagschale fällt. Es ist aber doch von prinzipieller Bedeutung, daß es LANDSTEINER und VAN DER SCHEER gelang, mit reinen Azofarbstoffen anaphylaktische Reaktionen hervorzurufen unter Umständen, welche eine Koppelung

der Farbstoffe mit Eiweiß unter Entstehung von Azoproteinen auszuschließen erlaubten, wie das z. B. in der DALESchen Versuchsanordnung der Fall ist, wo das den sensibilisierten Muskel umgebende Bad keine Serumproteine enthält. Manche von diesen Azofarbstoffen gaben mit einem zugehörigen Immenserum spezifische Niederschläge, andere aber, obwohl sie den sensibilisierten Meerschweinchenuterus zur Kontraktion brachten, nicht, was als weiteres Bindeglied zum Verhalten der idiosynkrasischen Allergene bewertet werden darf, die ja mit ihren Reaginen *in vitro* ebenfalls nicht ausflocken (s. S. 358).

Schließlich sei auch in diesem Zusammenhang nochmals auf die schon auf S. 352 zitierten Experimente hingewiesen, denen zufolge die Haut von Meerschweinchen und Menschen durch Behandlung mit einfachen chemischen Stoffen derart umgestimmt werden kann, daß sie auf die bloße Berührung mit der gleichen Substanz mit einer Kontaktdermatitis antwortet. K. LANDSTEINER konnte zeigen, daß sich jene Stoffe, welche auf die Haut des Meerschweinchens sensibilisierend wirken, durch ihre chemische Reaktionsfähigkeit, d. h. durch ihre Neigung auszeichnen, mit anderen Stoffen, also auch mit Stoffen der Haut, Verbindungen einzugehen, eine Bestätigung der alten Hypothese von WOLFF-EISNER. Daß sich die veränderte Reaktivität bei Menschen und Tieren auf die Haut beschränkt und daß sie dauerhaften Charakter hat, besitzt im Hinblick auf das Verhalten der Idiosynkrasien besondere Wichtigkeit.

Durch diese, notwendigerweise skizzenhaften Ausführungen soll keineswegs der Eindruck erweckt werden, als ob nun jede Differenz zwischen Allergen (in dem Sinne, in welchem das Wort in der Lehre von den Idiosynkrasien gebraucht wird) und Anaphylaktogen hinweggeräumt wäre. Es sollte nur gezeigt werden, daß Gegensätze, die früher als entscheidend und wesensbestimmend angesehen wurden, ihre grundsätzliche Bedeutung verloren haben.

3. Der Mechanismus der pathologischen Auswirkung.

Bakterien, Erythrocyten und Zellen anderer Art werden schwer geschädigt, abgetötet und in manchen Fällen (Cholera vibriionen) sogar vollständig aufgelöst, wenn sie mit Antikörpern in Kontakt geraten, welche auf die in den Zellen enthaltenen Antigene spezifisch eingestellt sind. Die Analyse solcher *in vitro* ablaufender Vorgänge hat zu der Auffassung geführt, daß diese cytotoxischen Antikörper komplex gebaut sind, und daß das zellzerstörende Agens nicht in der immunisatorisch erzeugten Komponente, im Amboceptor zu suchen ist, sondern in einem schon in der Norm vorhandenen Serumbestandteil, dem Komplement; der Amboceptor soll nur eine vermittelnde Rolle spielen und die Zelle der Einwirkung des Komplementes zugänglich machen. Man kennt aber Immunphänomene, bei welchen das Komplement nicht in Aktion tritt und bei denen der Antikörper allein zu Störungen der Zellfunktionen führt, wie z. B. die Lähmung der Geißeln bei der Agglutination lebender beweglicher Bakterien durch sog. H-Antisera oder die Immobilisierung von Paramacien durch komplementfreie Immenserum (R. RÖSSLER, M. MASUGI, A. W. BERNHEIMER und J. A. HARRISON u. a.); cytotoxische Effekte dieser Art würden den in so hohem Grade reversiblen anaphylaktischen und idiosynkrasischen Symptomen sogar besser entsprechen wie die rasch zum Zelltod führenden Prozesse der Bakterio- und Cytolyse.

Seit sich die Hypothese in zunehmendem Maße durchgesetzt hat, daß die Reaktion zwischen Antikörper und Antigen, welche den allergischen Krankheitserscheinungen zugrunde liegt, nicht in der Körperflüssigkeiten abläuft, sondern an antikörperhaltigen Zellen, lag es nahe, in diesem supponierten Vorgang eine einfache Inversion der cytotoxischen Immunprozesse zu sehen, bei welcher eben nicht das Antigen, sondern der Antikörper zellständig ist und nicht der Antikörper, sondern das Antigen von außen an die Zelle herantritt. Nun sind aber die Antikörper an Eiweiß gebunden oder — nach den jetzt herrschenden Ansichten — nichts anderes als modifizierte Serumglobuline; ihre Zellständigkeit ist leicht vorstellbar, wenn sie sich infolge einer aktiven Immunisierung bzw. Sensibilisierung entwickeln (s. S. 357), bereitet aber Schwierigkeiten, wenn es sich um eine passive Übertragung handelt, da ein „Eindringen“ hochkolloider Proteine in den Binnenraum lebender Zellen höchst unwahrscheinlich ist. Diesem Einwand suchte R. DOERR durch die Annahme zu begegnen, daß der passiv

einverleibte Antikörper nur an die Oberfläche von Zellen adsorbiert wird und daß sich daher seine Reaktion mit dem Antigen an oder in diesen äußeren Grenzschichten abspielt (sog. „Membranhypothese“). Diese Konzeption hat den Vorteil, daß sie sich auf die Analogie mit den Zellschädigungen durch cytotoxische Antikörper berufen kann, für welche ja ein sekundär entstehendes Gift als Vermittler der pathologischen Auswirkung nicht in Betracht kommt; sie muß aber von der Zellständigkeit des Antikörpers wie von einer völlig gesicherten Prämisse ausgehen, sie muß ferner annehmen, daß passiv zugeführter Antikörper an den gleichen Zellen verankert wird, in welchen er im Falle aktiver Produktion lokalisiert ist, und setzt sich darüber hinweg, daß die anaphylaktischen Symptome bei verschiedenen Versuchstieren und die idiosynkrasischen Störungen beim Menschen eine weitgehende Ähnlichkeit mit der akuten Histaminvergiftung aufweisen.

Die Konkurrenzhypothese, von W. H. MANWARING, H. DALE, TH. LEWIS, U. EBBECKE begründet und später besonders von C. A. DRAGSTEDT und seinen Mitarbeitern, R. BARTOSCH, FELDBERG und NAGEL, C. F. CODE, A. SPINELLI u. a. weiter ausgebaut, operiert ebenfalls mit der Zellständigkeit der Antigen-Antikörperreaktion, betrachtet aber diese Reaktion als einen Reiz, welcher die Zelle zur Abgabe von Histamin, Heparin und vielleicht auch noch anderen ähnlichen Wirkstoffen veranlaßt. Diese Theorie stützt sich 1. auf die Ähnlichkeit der anaphylaktischen und idiosynkrasischen Reaktionen mit den lokalen und allgemeinen Wirkungen des Histamins (Abkürzung für β -Imidazolyl-äthylamin); 2. auf den Nachweis, daß im Blute von anaphylaktisch reagierenden Hunden und Meerschweinchen ein Anstieg des Histamins festgestellt werden konnte. Bei Kaninchen (B. ROSE und P. WEIL), Pferden und Kälbern (CH. CODE und H. R. HESTER) ist das nicht der Fall, ja es kann bei diesen Tieren sogar ein Abfall des Histaminspiegels im Blute beobachtet werden, doch sind für diesen Widerspruch vielleicht besondere Umstände verantwortlich zu machen, wie dies C. A. DRAGSTEDT, RAMIREZ und LAWTON für das Kaninchen zu zeigen bemüht sind; 3. setzt man zur Perfusionsflüssigkeit isolierter Schockorgane von sensibilisierten Tieren (Lunge beim Meerschweinchen, Leber beim Hunde) Antigen zu, so tritt in der ausströmenden Flüssigkeit Histamin auf.

Die Histamintheorie beherrscht heute wohl unsere Vorstellungen über den Mechanismus der pathologischen Auswirkung von Antigen-Antikörperreaktionen, ein Erfolg, an dem in den letzten Jahren zweifellos auch die Untersuchungen über das Acetylcholin als chemischer Überträger des Nervenreizes auf die quergestreifte Muskelfaser beteiligt waren. Man kann aber nicht behaupten, daß diese Theorie mit gleicher Berechtigung auf alle einschlägigen Phänomene angewendet werden darf, auch nicht, daß der fundamentale Vorgang, sei es auch nur hypothetisch, in jeder Hinsicht geklärt ist.

Daß Histamin aus Gewebszellen frei gemacht wird, konnte allerdings nicht nur durch Untersuchungen an ganzen Tieren oder isolierten Schockorganen, sondern auch durch Experimente mit kleineren Gewebstückchen (H. O. SCHILD) bewiesen werden, welche, in vitro mit Antigen in Kontakt gebracht, Histamin an die LOCKESCHE Lösung, in welcher sie gehalten werden, abgeben. SCHILD vermochte ferner zu zeigen, daß die Histaminausschüttung bei 37° C sehr rasch vor sich geht, daß sich verschiedene Gewebe des sensibilisierten Meerschweinchens hinsichtlich der Intensität der Histaminabgabe sehr verschieden verhalten usw. Über den Mechanismus des Vorganges ist indes derzeit keine sichere Aussage möglich, um so weniger als die Histaminrelaxation keineswegs vom Histamingehalt des Gewebes abhängt; bei dem histaminreichen Darm der Meerschweinchens läßt sich das Freiwerden von Histamin mit der von SCHILD benützten Versuchsanordnung überhaupt nicht nachweisen, und da der Darm des Meerschweinchens bekanntlich zu den Schockgeweben gehört, meint SCHILD, daß in diesem Falle auch Mengen von freigesetztem Histamin genügen könnten, welche sich dem Nachweise entziehen, weil der Darm in besonders hohem Grade histaminempfindlich ist.

Unklar ist ferner das Verhältnis zwischen dem in loco nascendi wirksam werdenden und dem in die Zirkulation übertretenden Histamin. Nach den Ergebnissen von SCHILD wäre das Hauptgewicht, zumindest bei den anaphylaktischen Kontraktionen der glatten Muskulatur, auf die Auswirkung am Orte der Entstehung zu legen, womit implicite festgestellt wäre, daß es diese Orte sind, an welchen zellständiger Antikörper mit Antigen abreagiert. Da jedoch manche Gewebe ungleich mehr Histamin abstoßen als für ihre Kontraktion erforderlich ist (Uterus, Lunge, Aorta), so ist der Übergang wirksamer Konzentrationen in den Kreislauf möglich; nur weiß man eben nicht, was als lokale und was als Fernwirkung gelten soll.

Schließlich sei noch auf die Angaben von N. AMBACHE und G. S. BARSOUM hingewiesen, denen zufolge isolierte glatte Muskeln (Dünndarm, Harnblase, Magen, Oesophagus) normaler Meerschweinchen, Kaninchen und Hunde, wenn sie durch Acetylcholin, Pituglandol oder Kaliumchlorid zur Kontraktion gebracht werden, Histamin abcheiden. Die abgegebenen Mengen sind allerdings so gering (0,1—0,2 γ /g in 20 Minuten), daß sie nur mit besonders empfindlichen Methoden nachweisbar werden, viel kleiner als die Quanten, welche aus der perfundierten Lunge sensibilisierter Meerschweinchen bei der anaphylaktischen Bronchokonstriktion frei werden, so daß andere Autoren die Frage, ob nicht etwa die Muskelkontraktion als Ursache der Histaminausstoßung im Schock zu betrachten sei, auf Grund negativer Kontrollversuche mit BaCl₂ und KCl verneinen konnten (BARTOSCH, NAGEL und FELDBERG, O. H. SCHILD). Immerhin sind die Differenzen nur quantitativ, und die Möglichkeit, daß die Antigen-Antikörperreaktion auch in anderer Richtung pathogen wird als durch die Abgabe von Zellhistamin, läßt sich daher noch nicht endgültig beiseite schieben. Hat doch SCHILD gefunden, daß die Menge Histamin, welche aus der isolierten Lunge sensibilisierter Meerschweinchen während der anaphylaktischen Bronchokonstriktion frei wird, hundertmal kleiner ist als jene, welche man in eine normale Lunge injizieren muß, um den gleichen Effekt zu erzielen. Daß die Antigen-Antikörperreaktion am Zustandekommen der Kontraktion glatter Muskeln irgendwie beteiligt ist, kann daher ebensowenig ausgeschlossen werden wie ihr direkter Einfluß auf Capillarwände und Nervenzellen. Daß Histamin im Mechanismus des anaphylaktischen und idiosynkrasischen Geschehens wie auch bei der anaphylaktoiden Primärwirkung gewisser Substanzen (s. S. 357) eine Rolle spielt, kann wohl nicht in Abrede gestellt werden; aber wie man dieses Gift in den ganzen Reaktionsablauf quantitativ und qualitativ einzuordnen hat, ist noch unklar, ganz abgesehen davon, daß die Symptomatologie der genannten Prozesse dazu zwingt, auch die Freigabe anderer Stoffe von seiten der Gewebszellen zuzugeben, wie z. B. des Heparins, welches für die Herabsetzung der Blutgerinnbarkeit verantwortlich gemacht wird.

Die meisten der angeführten Argumente für und gegen die Hypothesen der direkten Reizung von Zellen durch eine an ihnen ablaufende Antigen-Antikörperreaktion und der vermittelnden Wirkung von Stoffen, welche aus Zellen infolge solcher Reaktionen austreten (insbesondere des Histamins), beziehen sich auf das Phänomen der Anaphylaxie, das, wie schon an anderer Stelle betont wurde, der experimentellen Analyse ungleich günstigere Bedingungen bietet wie die idiosynkrasischen bzw. allergischen Zustände. Es kann jedoch als sichergestellt betrachtet werden, daß sich das Krankheitsgeschehen, zumindest bei allen akuten und vollständig reversiblen Störungen, auf zwei, durchaus im Vordergrund stehende Vorgänge zurückführen läßt, nämlich auf *Veränderungen an Capillaren und präcapillaren Gefäßen* und auf *Kontraktionen der glatten Muskulatur*. Die Capillaren reagieren durch Änderungen ihres Kalibers (Spasmen oder Dilatationen) und ihrer Durchlässigkeit (Ödeme, Blutaustritte), wohl auch durch plötzlichen Wechsel in der sekretorischen Tätigkeit des Endothels. Zusammenziehungen glatter Muskeln lassen sich direkt (röntgenologisch) oder indirekt in Form von Koliken, Stuhl- und Harndrang, bronchialem Asthma nachweisen. In manchen Fällen ist es nicht leicht zu bestimmen, ob die Capillar- oder die Muskelreaktion ausschlaggebend ist; so kann der asthmatische Anfall durch Bronchokonstriktion infolge von Muskelkrampf oder durch Bronchodilatation infolge von Ödem der Bronchialschleimhaut entstehen.

Bei der Anaphylaxie bleibt es vorläufig noch zweifelhaft, in welchem Umfange sich die gegen Antigenkontakt sensibilisierten Zellen mit den am pathologischen Geschehen beteiligten decken, was also als Ausdruck primärer Reizung und was als sekundäre Folge derselben anzusehen ist. Die auf begrenzte Gewebsbezirke beschränkten Lokalisationen der Idiosynkrasien dagegen, wie sie die fixen Exantheme in extremer Form darstellen,

lassen sich nur auf primäre Reizungen zurückführen, d. h. die sensibilisierten Gewebe und nur diese sind als die krankhaft reagierenden zu betrachten; entspricht die Theorie vom zellständigen Reaktionskörper den Tatsachen, so muß derselbe an diesen Elementen verankert sein. Ob man sich den Sensibilisierungszustand auch dann unter dem Bilde eines zellständigen Reaktionskörpers vorzustellen hat, wenn die passive Übertragung unmöglich ist und Reagine im Serum nicht nachweisbar sind, wie z. B. bei den Idiosynkrasien gegen Arzneimittel und viele einfach zusammengesetzte chemische Substanzen, erscheint fraglich; es ist aber keine Aussage darüber möglich, was an die Stelle dieses Bildes treten könnte, wie wir ja auch nichts über die Beschaffenheit von Reaginen und anaphylaktischen Antikörpern wissen, solange sie von den produzierenden Zellen noch nicht an die Körperflüssigkeiten abgestoßen sind.

Wird der auslösende Stoff den sensibilisierten Gewebsparenchymen durch die Zirkulation zugeführt oder mit denselben zwar direkt, aber nur in geringer Konzentration und für kurze Zeit in Kontakt gebracht, so gehen die gesetzten Reaktionen bald und meist vollkommen, d. h. ohne anatomische Spuren zu hinterlassen, zurück. Wirkt aber die betreffende Substanz direkt, in hoher Konzentration und anhaltend auf sensibilisiertes Gewebe ein, so kommt es zu intensiveren Schädigungen im Sinne einer *allergischen Entzündung*, die sich bis zur Nekrose steigern kann, nach Analogie der von M. ARTHUS beschriebenen *lokalen Serumanaphylaxie des Kaninchens*. Doch hängt die Intensität lokal ausgelöster Reaktionen nicht bloß vom Quantum bzw. von der örtlichen Konzentration des Allergens ab, sondern auch von der Art seiner Einwirkung (Injektion, einfaches Auflegen mit oder ohne Scarifikation der Haut- oder Schleimhautfläche usw.), und ganz besonders von dem Grade der bestehenden Sensibilisierung, welche auch kleinen Allergenquanten die Fähigkeit zu maximaler Gewebsschädigung verleihen kann.

An den Lokalreaktionen beteiligt sich auch das kollagene Bindegewebe durch ödematöse Durchtränkung, Quellung der Fasern mit Auftreten von fibrinoider Substanz in den gequollenen Faserbündeln und entzündliche Infiltration mit neutrophilen und eosinophilen Leukocyten. Diese Veränderungen, die man unter anderem auch in den Hautquaddeln nach diagnostischer Allergenapplikation feststellen kann (W. BERGER und LANG), finden sich nicht nur beim ARTHUSSchen Phänomen und den verschiedensten lokalen idiosynkrasischen Manifestationen der Haut und der Schleimhäute (Urticaria, QUINCKESches Ödem, Prurigo), sondern auch bei den Allergien infektiöser Ätiologie (F. KLINGE und seine Mitarbeiter). Sie werden im Schrifttum meist als *allergische Lokalreaktionen* bezeichnet, was die Meinung erwecken könnte, daß sie als spezifisch-morphologisches Substrat solcher Prozesse anzusehen sind. Das ist aber, wie zahlreiche sorgfältige Untersuchungen ergeben haben (GERLACH, WERNER u. a.), nicht der Fall, da sie in denselben Formen auch nach anderen (nichtallergischen) Einwirkungen auftreten.

Was bei den Lokalreaktionen primär, d. h. durch die örtliche Reaktion von Reagin und Allergen bedingt ist und was auf Rechnung von freiwerdenden chemischen Substanzen (Histamin) zu setzen ist, kann derzeit nicht sicher abgegrenzt werden. Die Haut sensibilisierter Meerschweinchen gibt in vitro bei Antigenkontakt Histamin ab (H. O. SCHILD) und daß die menschliche Haut reichlich Histamin an das Blut abstoßen kann, wissen wir aus Versuchen an Individuen mit Urticaria factitia (U. EBBECKE, H. KALK, TH. LEWIS und HARMER); wenn frühere Untersucher (LEWIS und GRANT, K. E. HARRIS, G. H. PERCIVAL und SCOTT) im Gewebssaft von Urticariaquaddeln kein Histamin nachzuweisen vermochten, könnte dies auf der zu geringen Empfindlichkeit der angewendeten Methoden beruhen. Funktionell stehen — dem entzündlichen Charakter der Lokalreaktionen entsprechend — die Vorgänge an den Gefäßen im Vordergrund und es ist wahrscheinlich, daß das Bindegewebe wie auch die Deckepithelien hauptsächlich, wenn nicht ausschließlich durch die bis zur kompletten Stase

gesteigerte lokale Zirkulationsstörung leiden. Daß Bindegewebe und Epithelien direkt angegriffen werden, ist ebenso wie die direkte Beteiligung der Nerven des Reaktionsgebietes vorläufig als unbewiesen zu betrachten.

Die Wichtigkeit, vielleicht sogar die unbedingte Notwendigkeit der spezifischen Sensibilisierung für die Entwicklung von Idiosynkrasien sowie die Möglichkeit, solche Zustände durch willkürliche Einwirkung bestimmter Allergene bei einem hohen Prozentsatz der Versuchspersonen hervorzurufen, wurden bereits hervorgehoben (vgl. S. 350 und 352). Andererseits scheint aber doch eine individuelle Anlage für den Erwerb zahlreicher Formen und Spezifitäten idiosynkrasischer Reaktivität erforderlich zu sein, so daß sich ein Gegensatz zu der Leichtigkeit und Gesetzmäßigkeit ergibt, mit welcher gewisse Tierspezies wie Meerschweinchen mit artfremdem Serum aktiv anaphylaktisch gemacht werden können. Man darf aber nicht übersehen, daß sich nicht alle Tierarten im anaphylaktischen Experiment wie Meerschweinchen verhalten; schon beim Hunde sind Versager nicht selten, beim Kaninchen sind sie häufig. Man ist natürlich a priori geneigt, Verschiedenheiten innerhalb einer und derselben Tierspezies den bekannten individuellen Differenzen der Antikörperbildung zur Last zu legen, wogegen aber die Tatsache spricht, daß auch die passive Präparierung (mit heterologem wie mit homologem) Immuneserum mißlingen kann, sogar beim Meerschweinchen, öfter bei anderen Versuchstieren. In die gleiche Kategorie gehört vermutlich die Beobachtung, daß der PRAUSNITZ-KÜSTNERSche Übertragungsversuch mit reaginhaltigem Serum bei manchen Individuen negative Ergebnisse liefert. Es ist in diesem Zusammenhang von besonderem Interesse, daß man individuelle Varianten der Empfindlichkeit auch gegen jene Stoffe beobachtet, welche schon primär anaphylaktoide Symptome hervorrufen (s. S. 356), und bei welchen das Phänomen der Histaminausschüttung ebenfalls festgestellt werden konnte. So ist es bekannt, daß bei manchen Personen ein einziger Bienen- oder Wespenstich genügt, um schockartigen Exitus zu bewirken. Nun könnte es sich um vorangegangene Sensibilisierungen handeln, wie sie für die Reaktion auf Phlebotomenstiche von BOYCORR als notwendige Bedingung nachgewiesen wurden. Auch dann müßte man freilich zugeben, daß die maximalen Grade einer derartigen Sensibilisierung gegen Bienen- und Wespengift in Anbetracht der Häufigkeit solcher Stiche ganz außerordentlich selten sind, daß daher der individuelle Faktor hier noch weit mehr zur Geltung kommt als bei der Entwicklung anderer Idiosynkrasien. Die Erklärung ist aber vielleicht in ganz anderer Richtung zu suchen. Beim Hunde löst bekanntlich die intravenöse Injektion von Pepton einen Schock aus, welcher vom anaphylaktischen kaum unterschieden werden kann. Antikörper lassen sich im Blute nicht feststellen und eine Sensibilisierung kann ausgeschlossen werden, da die Peptonempfindlichkeit schon bei neugeborenen Hunden nachweisbar ist (C. A. DRAGSTEDT); wahrscheinlich dauert dann der Zustand bis ins hohe Alter der Tiere an. Es ist aber keineswegs jeder Hund empfindlich; etwa 10% erweisen sich als refraktär und es wäre zweifellos wichtig, die Ursache dieser Ausnahmen kennenzulernen. Daß sie eine auffällige Analogie zum Verhalten allergischer und speziell idiosynkrasischer Reaktivitäten des Menschen darstellen, betont C. A. DRAGSTEDT mit Recht.

Todesfälle im idiosynkrasischen Anfall sind in relativ geringer Zahl beobachtet worden (K. BAAGÖE, H. BOUGHTON, R. A. COOKE, R. W. LAMSON; siehe auch die Kasuistik von E. URBACH, l. c., S. 259 und 333). Die Symptome, welche dem Exitus vorausgehen, bestehen zuweilen in Magen-Darmerscheinungen, sind aber häufiger kardiovasculärer und namentlich asthmatischer Natur. Auch wenn solche akute Schocktode durch Pferdeserum hervorgerufen werden, wird man wohl nur ausnahmsweise an ein „unfreiwilliges anaphylaktisches Experiment“ an einem normalen Menschen zu denken haben; meist sind die betroffenen Individuen Pferdeasthmatiker, so daß über die idiosynkrasische Grundlage kein Zweifel besteht (Fall von BOUGHTON u. a.). In erhöhtem Maße gilt dies, wenn die auslösende Substanz ein typisch-idiosynkrasisches Allergen war wie etwa Pollenextrakt, wenn die zugeführte Allergendosis minimal war (0,1 ccm Eiereiweiß, 0,03 ccm Pferdeserum, 0,02 ccm Fischleim) oder wenn die Einverleibung nicht parenteral, sondern per os erfolgte. Tritt der Exitus infolge einer maximal gesteigerten pulmonalen Reaktion ein, so ergibt die Autopsie ein ähnliches Bild wie bei Meerschweinchen, welche im anaphylaktischen Schock akut verenden: akute Lungenblähung und mikroskopisch Erweiterung der Alveolen und Ruptur der Septen, wozu sich noch die eosinophile Infiltration der Bronchialwände gesellt, die bei sicher idiosynkrasischem (allergischem) Asthma nur selten vermißt wird. Die eosinophile Infiltration der Bronchialwände findet

man natürlich auch, wenn der Tod der Asthmatiker nicht in einer Attacke, sondern interkurrent erfolgt. Das Verhalten der Schleimdrüsen ist nach den Untersuchungen von HUBER und KÖSSLER verschieden. Hatte das Asthma exsudativen Charakter (reichliche Sekretion, „Bronchorrhöe“), so erscheinen die Schleimdrüsen hypertrophisch; bestand dagegen nur ein von trockenem Husten begleiteter Bronchospasmus, so sind die glatten Muskelfasern verdickt, die Drüsen atrophisch; beide Typen können sich auch kombinieren.

Auch bei den gastrointestinalen Formen der Idiosynkrasie haben sich Todesfälle ereignet (LAROCHÉ, RICHET FILS und ST. GIRON, R. B. BOWEN). Deuten die klinischen Erscheinungen auf die wesentliche Beteiligung des Dickdarmes hin, so hat man das Bild der „Enteritis anaphylactica“ zu erwarten, wie es zuerst von SCHITTENHELM und WEICHARDT im anaphylaktischen Versuch am Hunde beobachtet wurde.

Symptomatologie.

Als hauptsächlichste *Reaktionstypen (klinische Grundformen)* können gelten:

1. *Das idiosynkrasische Asthma* (bronchiale Form). — 2. *Die Reaktion der Konjunktival- und Nasenschleimhaut*. — 3. *Die gastrointestinalen Formen*. — 4. *Die Hautreaktionen*.

Diese Typen kommen selten rein vor, sondern kombinieren sich in mannigfacher Weise; die gastrointestinalen Formen sowie die Hautreaktionen sind schon an sich nicht einheitlich, sondern zeigen hinsichtlich der speziellen Lokalisation und des klinischen Bildes zahlreiche Varianten.

Daß die Idiosynkrasien eine Sonderstellung unter den allergischen Krankheiten (in dem auf S. 342 präzisierten Sinne) einnehmen, wird nicht von allen Theoretikern voll anerkannt. Hält man die Definition einer im Organismus ablaufenden Antigen-Antikörperreaktion mit pathogener Auswirkung für erschöpfend, so verblässen die Grenzen gegen andere, unter diesen Begriff fallende pathologische Phänomene; und da überdies bei vielen Autoren die Neigung besteht, alle von der Norm abweichenden Reaktivitäten zu den allergischen Krankheiten zu rechnen, sofern sich auch nur der geringste Anhaltspunkt für eine solche Zuordnung ausfindig machen läßt (vgl. z. B. D. GRÜBE), werden auch die Idiosynkrasien zu einer prinzipiell gleichgeschalteten Teilerscheinung in der heterogenen Schar wirklicher und vermeintlicher „Allergosen“. Nun ist die rein morphologische (symptomatologische) Abgrenzung der allergischen Reaktionen von anderen Krankheitsbildern und in noch höherem Grade die Differenzierung der verschiedenen Allergieformen untereinander tatsächlich schwierig oder unmöglich. Mit Recht bezeichnet es W. BERGER als einen grundlegenden Satz, „daß ein und dasselbe anatomische, funktionelle und klinische Krankheitsbild sowohl allergischer als, nach dem heutigen Stand unserer Kenntnis, auch nichtallergischer Ätiologie sein kann“ (W. BERGER und K. HANSEN, S. 371). Die Zuerkennung des allergischen Charakters ist somit keine klinische, sondern eine ätiologische Diagnose, die sich zum Teil auf die Kenntnis der Entstehungsgeschichte des Zustandes, zum Teil auf die Ermittlung der die einzelnen Reaktionen auslösenden Agenzien aufbaut. Auf der gleichen Basis hat man zu entscheiden, ob die pathologische Reaktivität als Idiosynkrasie, als Anaphylaxie oder als infektiöse Allergie zu qualifizieren ist, wobei unter den genetischen Momenten der Einfluß der individuellen Disposition bzw. ihr Dominieren über die Speziesdisposition besonders berücksichtigt werden muß.

Diese Gesichtspunkte rechtfertigen es, daß die theoretischen Grundlagen und alle mit der Ätiologie zusammenhängenden Fragen in diesem Kapitel relativ ausführlich erörtert wurden, während sich der symptomatologisch-klinische Teil auf die am häufigsten vorkommenden Reaktionstypen beschränkt und auch diese nur in abgekürzter Form behandelt, zumal einige von ihnen, wie z. B. das Asthma, an anderen Stellen dieses Handbuches als klinische Entitäten (also ohne spezielle Rücksicht auf die multiple Ätiologie) dargestellt werden.

1. Das idiosynkrasische Asthma.

Das *idiosynkrasische Asthma*, vielfach auch *allergisches Asthma* genannt, zeigt die allgemeinen Symptome des „*Asthma bronchiale*“. Die Dyspnoe kann *paroxysmal* auftreten und die einzelnen Attacken sind dann meist durch völlig

symptomfreie Intervalle getrennt; die Anfälle liegen entweder weit auseinander oder sind periodisch gehäuft. Diesem „Anfallasthma“ steht das „Nichtanfallasthma“ gegenüber, das einen *gleichbleibenden, längere Zeit anhaltenden und höchstens ab und zu gesteigerten Zustand von Atemnot* darstellt, der kürzer oder länger dauern und sich auch nach eingeschalteten Intermissionen mehrfach wiederholen kann. Diese Einteilung in paroxysmale und chronische Verlaufsarten deckt sich nicht mit der Unterscheidung von *allergischem (exogenem)* und *nichtallergischem (endogenem)* Asthma. Wohl tritt das allergische Asthma — der diskontinuierlichen Auslösung entsprechend — in den ersten Stadien der Erkrankung in Form von gesonderten Anfällen auf; der paroxysmale Charakter wird aber auch beim endogenen Asthma häufig genug beobachtet; und das allergische Asthma kann andererseits, wenn die Anfälle zahlreich werden und sich zeitlich zusammendrängen, in einen perennierenden Zustand übergehen, in welchem sich paroxysmale Steigerungen nur undeutlich oder gar nicht markieren, es wird somit vom spezifischen Reiz unabhängig (s. S. 377), es verwandelt sich, ätiologisch betrachtet, in die endogene Form, sei es direkt, sei es nach Ablauf einer asthmafremen Zwischenzeit. Um in diese Beziehungen tiefer einzudringen, wäre eine genauere Kenntnis des endogenen Asthmas erforderlich. Leider sind wir hier auf Hypothesen angewiesen (vgl. die Darstellung von W. BERGER im „Lehrbuch der Allergie“ und den ausgezeichneten Vortrag von F. M. RACKEMANN (2) über „Intrinsic asthma“); im asthmatischen Anfall ist der Histamingehalt des Blutes jedenfalls nicht erhöht (TH. RANDOLPH, zit. nach F. M. RACKEMANN), und — wie RACKEMANN mit Recht bemerkt — bliebe, selbst wenn eine histaminähnliche Substanz als Ursache nachweisbar wäre, der Grund ihres abnormalen Auftretens zunächst unklar.

Sensibilisiertes und reagierendes Organ (Schock- oder Erfolgsorgan) ist beim idiosynkrasischen Asthma die Wand der Bronchien und Bronchiolen. In erster Linie reagieren die glatten Ringmuskeln durch tonische Kontraktur und die Capillaren durch Steigerung ihrer Permeabilität (submuköses Ödem) auf die auslösende („asthmogene“) Substanz; vielleicht sind auch die Zylinderepithelien und die Schleimdrüsen (diese durch erhöhte Sekretion) primär oder sekundär beteiligt (HUBER und KÖSSLER). Vermehrtes, ins Bronchiallumen übertretendes Sekret muß übrigens nicht ausschließlich aus den Schleimdrüsen stammen, sondern dürfte oft zum größten Teile nichts anderes sein als aus den Schleimhautgefäßen transsudierte Ödemflüssigkeit (MANWARING). Der innerhalb weniger Minuten nach stattgehabter Reizung eintretende Effekt ist eine *multiple Verengung der Lumina der feineren Bronchialäste (Bronchiolostenose)*, welche in der ersten Phase ihrer Entstehung den expiratorischen Luftstrom stärker behindert als den inspiratorischen, so daß es in den betroffenen Partien der Lunge zu einer akuten Blähung kommt; die infolge der Muskelkontraktion in Falten gelegte oder ödematös geschwollene Bronchialschleimhaut wirkt wie ein nur nach einer Richtung funktionierendes Ventil (P. SCHMIDT u. a.).

Anaphylaktisches Experiment und Beobachtungen an mit idiosynkrasischem Asthma behafteten Menschen lehren, daß die auslösenden, den Asthmaanfall provozierenden Kontakte mit der Bronchialwand entweder unmittelbar durch Einatmung der spezifischen Substanzen erfolgen oder durch die Zirkulation vermittelt werden, sei es daß das auslösende Agens in Gefäße eingespritzt oder von irgendeiner anderen Körperstelle aus ins Blut aufgenommen (resorbiert) wird. Für die spezielle Art der Resorption sind die Beziehungen der auslösenden Substanzen zum Menschen, also ein mehr zufälliges Moment, in erster Linie maßgebend: Pollen werden eingeatmet, Nahrungsmittel und Medikamente verschluckt, artfremde Sera und viele Pharmaka injiziert.

Im Beginn des Anfalles stellt sich oft ein eigentümlicher konvulsivischer trockener *Husten* ein, der offenbar reflektorisch durch Reizempfindungen ausgelöst wird, welche in der ödematös werdenden Schleimhaut der Respirations-

wege zustandekommen und hinsichtlich ihrer Genese den von der Haut ausgehenden Juckgefühlen analog sind. Die *Dyspnoe* kann innerhalb einer sehr kurzen Frist hohe Grade erreichen; die durch die Bronchiolostenose bedingte starke Behinderung der Lungenventilation gibt dann eine zureichende Erklärung für die, namentlich im Gesicht wahrnehmbare, bald schwächere, bald intensivere *Cyanose*, für das unruhige, ängstliche Verhalten der Patienten und für geringere Grade von Kreislaufstörungen (kleiner und frequenter Puls, Leiserwerden der Herztöne). Der im asthmatischen Anfall entstehenden *akuten Lungenblähung* entspricht der perkussorische und auskultatorische Befund, der über die Erweiterung der Lungengrenzen, die starke Luftfüllung des Organs und die behinderte Passage des Luftstromes durch die stenosierten Bronchien Aufschluß gibt (hohe pfeifende und giemende oder ganz fehlende Atemgeräusche).

Schon nach 20 Minuten bis zu 1 Stunde kann ein derartiger, selbst sehr heftiger Anfall nachlassen, zuweilen ganz plötzlich und unvermittelt, andere Male mehr allmählich durch Freierwerden der Atmung und Besserung des Allgemeinbefindens bei nachklingender Mattigkeit und Irregularität des Pulses. Gerade an heftige Attacken schließt sich häufig ein Stadium an, in welchem sich der Patient als total oder partiell „desensibilisiert“ erweist, indem er auf erneute Einwirkungen des auslösenden Stoffes gar nicht oder nur in weit schwächerem Grade reagiert; dieser Zustand ist jedoch meist transitorisch und geht nach Tagen, Wochen oder Monaten in die frühere idiosynkrasische Reaktivität über. Der Übergang kann allmählich erfolgen, vollzieht sich aber häufig auch sehr rasch, von einem Tag auf den anderen.

Bei hochgradigen und ausgedehnten Bronchiolostenosen kann sich die *Dyspnoe* bis zur *unmittelbaren Erstickungsgefahr* steigern, ja es kann sogar tatsächlich der Tod infolge der rein mechanischen Behinderung der Luftzufuhr eintreten. Derartige Vorkommnisse, die eine komplette Analogie zum akuten anaphylaktischen Schock der Meerschweinchen darstellen, gehören indes zu den größten Seltenheiten und betreffen so gut wie ausschließlich Fälle, in welchen artfremde Proteine zu diagnostischen oder kurativen Zwecken eingespritzt wurden. Die natürlichen Arten der Kontakte (Inhalation, Ingestion) bedrohen das Leben des idiosynkrasischen Asthmikers nicht unmittelbar; von fast 2000 Patienten, welche an Asthma infolge von Einatmung bestimmter Stoffe oder nach dem Genuß von gewissen Nahrungsmitteln litten, starb nach einem Bericht von F. M. RACKEMANN kein einziger an Asthma. In einem deutlichen Gegensatz zum allergischen steht in dieser Beziehung das endogene Asthma, das nach RACKEMANN eine Letalität von 8,2% aufweist.

Wie die Kasuistik lehrt, zeigt der schwere bzw. letal ablaufende Schock auch bei hochgradigen Idiosynkrasikern mit asthmatischer Reaktionsform, denen der auslösende Stoff direkt in die Gefäße gespritzt wird, meist nicht das Bild der bronchospastischen Erstickung; es war wohl in der Regel Atemnot vorhanden, aber nicht immer, und im Vordergrund des Schocksyndroms standen auch in solchen Fällen gewöhnlich Erscheinungen anderer Art, die an den protrahierten anaphylaktischen Schock des Hundes gemahnen und wie dieser auf *das rapide sturzartige Absinken des Blutdruckes* zurückgeführt werden mußten. Der Absturz der arteriellen Pression kommt „durch Verblutung in die Baucheingeweide“ zustande, d. h. durch Ansammlung des Blutes in den sich schwammartig erweiternden Capillaren der Leber und des Darmes; sensibilisierte und reagierende Gewebe sind somit hier abdominale Organe bzw. die Endothelien ihrer Capillaren und vermutlich auch glatte Ringmuskeln der Lebervenen, die sich kontrahieren und durch Hemmung des Blutabflusses aus der Leber die Stauung im Pfortadergebiet verursachen und unterstützen (R. WEIL, H. MAUTHNER und E. P. PICK u. a.). Diese Form des Schocks gehört somit hinsichtlich ihrer Pathogenese nicht zum bronchialen Reaktionstypus, als dessen schockartig gesteigertes Extrem die bronchospastische Erstickung zu gelten hat, sondern zur dritten Kategorie, zu den gastrointestinalen Reaktionen; sie kommt auch nicht nur bei Idiosynkrasikern vor, die auf natürliche Einwirkungen der auslösenden Stoffe mit Asthmaanfällen zu antworten pflegen, sondern weit häufiger und in verschiedenen Intensitätsabstufungen bei allergischen Individuen,

bei denen auch andere Störungen des Magens und Darms hervortreten, während Bronchial-symptome ganz fehlen. Schwere, das Leben bedrohender Schock ist aber jedenfalls auch hier ein seltenes Ereignis, das sich nicht an natürliche Kontakte anschließt, sondern nur durch künstliche Einbringung des Materiales auf dem Injektionswege provoziert wird.

Die Symptome dieser abdominalen Form des allergischen Schocks sind wahrscheinlich durchwegs, direkt oder mittelbar, von dem jähen Absinken des Blutdruckes abhängig, so das den Schock häufig einleitende *Erbrechen*, der *Temperatursturz*, die *Blässe des Gesichtes*, der stets kleine, im Beginne des Schocks meist regelmäßige, aber frequentere, später fadenförmige, verlangsamte und aussetzende *Puls*, die leisen, oft kaum hörbaren *Herztöne*, die anfangs dyspnoische, dann sich verflachende und oft für einige Zeit ganz aufgehörnde *Respiration* und die *Bewußtseinstrübung*, die sich bis zum tiefen *Koma* steigern kann. Der Tod erfolgt unter Atem- und Herzstillstand, meist erst nach 30—60 Minuten langer Schockdauer, seltener plötzlich und schon wenige Augenblicke nach der Zufuhr des Allergens. Es kommt vor, daß sich nach einmaliger Einwirkung der auslösenden Substanz zwei oder mehrere Schockanfälle mit zwischengeschalteten Pausen relativer Erholung abspielen. In der Regel hat es bei einer Attacke sein Bewenden; wird dieselbe überstanden, so vollzieht sich die Rekonvaleszenz rasch und ist vollständig.

Schon die Tatsache, daß der Schock beim allergischen Asthmatiker in zwei verschiedenen Formen auftreten kann, beweist, daß sich der Sensibilisierungszustand nicht auf die Bronchialwand beschränken muß. Dies ergibt sich auch aus der Symptomatologie der milderen, durch natürliche Kontakte ausgelösten Reaktionen. So beteiligen sich oft die Schleimhäute der oberen Respirationen einschließlich der Bindehäute der Augen und in einem hohen Prozentsatz der Fälle die äußeren Körperbedeckungen.

Konjunktiven und *Respirationsschleimhaut* schwellen dann unter der (direkten oder hämatogen vermittelten) Berührung mit dem auslösenden Stoff an, werden ödematös und hyperämisch und es kommt zu einer reichlichen, teils aus der Schleimhaut, teils aus ihren Drüsen stammenden Sekretion. Namentlich zu Beginn des asthmatischen Anfalles besteht daher heftiges Jucken in der Nase und in den Augen, Rötung der Bindehäute, Tränenfluß, Niesen und reichliche Entleerung eines wässrigen Sekrets aus den Nasenlöchern; der Reaktionstypus gewinnt durch solche „Schnupfensymptome“ große Ähnlichkeit mit dem Heufieber, das sich vom idiosynkrasischen Asthma überhaupt nicht scharf abgrenzen läßt, weder phänologisch noch pathogenetisch noch im Hinblick auf die auslösenden Substanzen, die auch beim Asthma sehr häufig in Pflanzenpollen zu suchen und zu finden sind.

Die *Allergie der Haut* verrät sich beim idiosynkrasischen Asthmatiker durch spontane oder artefiziell erzeugte Reaktionen. Spontan können unter intensivem Jucken urtikarielle Exantheme auftreten; sie entstehen im Anschluß an den bronchostenotischen Paroxysmus bzw. nach dem Abklingen eines abdominalen Schocks, meist aber nur dann, wenn das Allergen injiziert oder in größerer Menge resorbiert wird (z. B. vom Darmkanal aus), nicht aber, wenn die auslösende Zufuhr durch Inhalation erfolgt, vielleicht wegen der Bindung des inhalierten Allergens in der sensibilisierten Lunge.

Artefizielle Hautreaktionen können hervorgerufen werden, wenn man den auslösenden Stoff an eng begrenzter Stelle *cutan* oder *intracutan* appliziert. Diese „*Cutanreaktionen*“ werden zu diagnostischen Zwecken verwendet, um die Natur des auslösenden (asthmogenen) Stoffes, sofern sie sich nicht aus der Vorgeschichte des Patienten ergibt, zu ermitteln (siehe unter „*ätiologische Diagnose*“) und können als circumscripte „*allergische Entzündungen*“ (R. RÖSSLE) aufgefaßt werden. Ihre Verwertbarkeit wird indes durch folgende Möglichkeiten eingengt:

- a) Der Sensibilisierungszustand muß sich nicht auf die Haut erstrecken.
- b) Die spezifische Cutanprobe bleibt zuweilen auch nach erfolgter temporärer Desensibilisierung der Bronchialwände und anderer Gewebe positiv, wodurch das Verhalten der Haut zu dem des „ganzen Körpers“ in einen gewissen Gegensatz tritt; solche Vorkommnisse hat man auch bei der experimentellen Anaphylaxie beobachtet (E. L. OPIE).
- c) Die Haut kann auch auf andere Substanzen reagieren, welche von der auslösenden (asthmogenen) sicher verschieden sind. Gerade Asthmatiker zeigen, wie W. BERGER nachweisen konnte, ein „*reichhaltiges Allergiespektrum der Haut*“, d. h. die Cutanprobe gibt

mit vielen und verschiedenen Stoffen (Haaren, Federn, Cerealien, Fleisch, Gemüse, Bakteriensporen, Eiern, Milch, Stoffasern) ein positives Resultat.

d) Auch gesunde bzw. andersartig erkrankte Personen können auf Cutanproben mit verschiedenen Stoffen, zum Teil sogar stark reagieren (Kontrolluntersuchungen von W. BERGER). Es ist daher damit zu rechnen, daß auch nichtallergische Asthmatiker positive Cutanreaktionen liefern und daß auf diese Weise eine allergische Ätiologie des Leidens vorgetäuscht wird. RACKEMANN behauptet zwar, daß die Hautproben in den meisten Fällen von endogenem („intrinsic“) Asthma negativ ausfallen, sofern man nur Reizwirkungen und damit die Entstehung von Pseudoreaktionen sorgfältig vermeidet; doch steht diese Angabe mit den Untersuchungsergebnissen anderer Autoren in Widerspruch.

2. Rhinitis und Conjunctivitis.

Rhinitis und *Conjunctivitis* können nicht nur in Kombination mit bronchialem Asthma, sondern auch als selbständige einfache Reaktionstypen auftreten. Sie beruhen in erster Linie auf dem sensibilisierten Zustande der betreffenden Schleimhäute, hängen aber in gewisser Hinsicht auch von der Art der auslösenden Kontakte ab, unter denen die *Inhalation* von in der Luft fein verteiltem Material die dominierende Rolle übernimmt.

Die *allergische Rhinitis* (meist als *vasomotorische* oder *vasomotorisch-spastische Rhinitis* bezeichnet) ist eine *paroxysmale Erkrankung*. Die Anfälle wiederholen sich täglich oder in längeren Intervallen, oft mit bemerkenswerter Regelmäßigkeit. Serien von Attacken können voneinander durch Pausen von Wochen, Monaten und Jahren getrennt sein. Die Periodizität wird von der Häufigkeit der auslösenden Kontakte und diese wieder von den wechselnden Beziehungen des Individuums zu allergenhaltiger Atemluft bestimmt.

Die *Symptome* (bedingt durch Hyperämie und Ödem der Nasenschleimhaut) bestehen in starkem, manchmal bis zur Erschöpfung gehendem *Niesen*, *profuser Sekretion von wässrigem Sekret* und zuweilen in einer Erschwerung der Atmung, die asthmaartigen Charakter annehmen kann. Auslösende Substanzen sind „*Ausdünstungen*“ und „*Gerüche*“ oder eigentlich bestimmte, in der Atemluft vorhandene (mit den Riechstoffen nicht immer identische) Körper wie z. B. *Tierhaare* (von Pferden, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen), Partikel von *Vogelfedern*, *Mehlstaub* (von verschiedenen Cerealien), *Haus- bzw. Wohnungsstaub* (A. KERN, R. A. COOKE, K. H. BAAGÖE, L. ADELBERGER u. a.), als Kosmetikum verwendeter *Reispuder*, *Parfüms* (speziell Irispulver), „*Gerüche*“ gewisser Blüten (Rosen, Hyazinthen, Liliazeen) usw. (s. auch unter „perennial hayfever“ S. 377).

Die *alimentäre (nutritive) Rhinitis vasomotorica* ist verhältnismäßig selten. Sie kann durch den Genuß bestimmter Nahrungsmittel (Fisch, Eier, Erdbeeren usw.) oder durch Einnehmen von Medikamenten (Chinin, Aspirin, Codein) ausgelöst werden.

Heufieber¹ (Heuschnupfen, Rhinopathia pollinosa) und Heuasthma (Asthma pollinosum).

Aus den mit großer Sorgfalt von A. A. THOMMEN (s. COCA, WALZER und THOMMEN) zusammengetragenen historischen Daten erhellt, daß das Heufieber (Rhinitis vasomotorica) und das Heuasthma als die am längsten bekannten Formen idiosynkrasischer Störungen anzusehen sind. Sie können als *Allergien gegen bestimmte Arten von Pflanzenpollen* definiert werden, bei welchen Con-

¹ Früher vielfach als Bostockscher Sommerkatarrh bezeichnet. JOHN BOSTOCK, ein Londoner Arzt (1773—1846), gab nämlich zuerst eine zutreffende Schilderung der Symptome, indem er am 16. März 1819 der Medical and Chirurgical Society of London seine eigene Krankheitsgeschichte als Beispiel einer besonderen Krankheitsform (periodical affection of the eyes and chest) erzählte; 1828 ließ er dann eine Zusammenstellung von 28 weiteren

conjunctiva und Respirationsschleimhaut als sensibilisierte und reaktionsbereite Gewebe zu betrachten sind. Die Luft vermittelt die auslösenden Kontakte in der Regel dadurch, daß die Pollen durch den Wind an die Augen und Atemöffnungen angetrieben und entweder sofort auf der Schleimhaut fixiert oder inhaliert werden. Es sind daher besonders die *windblütigen Pflanzen*, welche Heufieber und Heuasthma hervorrufen, weil sie sehr große Mengen¹ von meist kleinen, rundlichen, mit glatter Oberfläche versehenen Pollen produzieren, welche untereinander nicht zusammenhängen und stets trockene, feinpulverige Massen darstellen, so daß sie durch Luftströmungen leicht mitgeführt werden.

Der gleiche Symptomenkomplex kann auch, allerdings weit seltener, durch *Riechen an Blüten* entstehen, die dann — da die windblütigen Pflanzen gewöhnlich nicht duften — zu den durch Insekten bestäubten Arten (Rosen, Lilien, Nelken, Hyazinthen, Lindenblüten usw.) gehören. Nach den Untersuchungen von E. URBACH müssen es in solchen Fällen nicht immer die eingeatmeten Pollen sein, welche den Anfall erzeugen; es können flüchtige Riechstoffe auslösend wirken (*Duftstoffallergie*), eine Möglichkeit, an die man um so mehr denken muß als das Ascaridenantigen mit Wasserdampf flüchtig ist (W. BORCHARDT) und auch manche Tuberkelbacillenkulturen flüchtige Stoffe enthalten, welche, von tuberkulös infizierten Individuen eingeatmet, intensive Allgemeinreaktionen bewirken (R. DOERR, E. BERGER, W. JADASSOHN und G. W. SCHMIDT).

Die Pflanzenpollen rufen zunächst am Orte der Berührung mit der Schleimhaut *lokale allergische Symptome* hervor. Die *Allgemeinerscheinungen* der Heufieberpatienten sind wahrscheinlich zum Teile auf die Aufnahme von Pollen-substanzen in die Blutbahn und auf das Abreagieren derselben in anderen, von den primären Kontaktstellen entfernten, aber gleichfalls sensibilisierten Organen zu beziehen. Das Heufieber ist durch einige Eigentümlichkeiten ausgezeichnet, welche oft — auch ohne Kenntnis der anamnestischen Daten — eine richtige Diagnose gestatten; es läßt sich aber von anderen allergischen Reaktionsformen des Respirationstractus nicht scharf abgrenzen, sondern stellt nur *eine besondere Kombination* von Rhinitis, Conjunctivitis und asthmatischer Dyspnoe dar, welche durch den Gehalt der Luft an bestimmten Pflanzenpollen bzw. durch die Intensität, die Dauer und den Rhythmus der Allergeninhalationen sowie durch den jeweiligen Sensibilisierungszustand der auf diese Inhalationen reagierenden Individuen ihr spezielles Gepräge erhält.

Pflanzenpollen sind Zellen und enthalten als solche eine sehr große Zahl verschiedener Stoffe. Man hat daher versucht, aus diesen Substanzgemischen, wie sie in den nativen Pollen gegeben sind, den wirksamen Faktor, das „*Pollenallergen*“ zu isolieren und seine chemischen Eigenschaften festzustellen, ein Problem, das nicht nur in theoretischer, sondern auch in praktischer Hinsicht (für die Herstellung von diagnostischen und therapeutischen Präparaten) wichtig ist. Die in diesem Sinne orientierten Untersuchungen haben jedoch verschiedene und einander widersprechende Resultate geliefert, indem manche Autoren das aktive Prinzip für ein Pollenprotein erklärten, während sich andere für berechtigt hielten, ihm den Charakter eines Kohlehydrates (Polysaccharids) oder eines Lipoids oder eines Enzyms zuzuschreiben oder gar die Ansicht vertraten, daß es in bestimmten Pollenarten (Secale cereale) mit Histamin identifiziert werden kann (C. E. BENJAMINS). Mehrheitlich ist man derzeit der Meinung, daß die aktive Substanz, wenn sie auch vermutlich kein bloßer Eiweißkörper ist, doch mit den Pollenproteinen in inniger Verbindung steht und daß einige der oben aufgezählten Hypothesen wie z. B. die Zuerkennung der Enzymnatur abgelehnt werden dürfen. Zu berücksichtigen ist in jedem Falle, daß man bei den Bemühungen, das

Fällen dieses „*Catarrhus aestivus*“ (Summer catarrh) folgen. Der Ausdruck Gras- oder Heuasthma wurde von W. GORDON, einem Zeitgenossen BOSTOCKS, 1829 vorgeschlagen, weil er die Überzeugung gewonnen hatte, daß die Krankheit hervorgerufen wird durch das „*aroma emitted by the flowers of grasses*“. Die Termini „*Pollenallergie*“ (M. GUTMANN, 1929) und „*Pollinose*“ (H. KÄMMERER, 1926) sind neueren Datums, konnten aber, obzwar sie den herrschenden Auffassungen über die Pathogenese besser entsprechen, die alten Namen „*Heufieber*“ und „*Heuasthma*“ nicht verdrängen.

¹ Eine einzige Pflanze der in Amerika vorkommenden *Ambrosia trifida* produziert nach W. SCHEPPEGRELL in 5 Stunden 8 Billionen Pollenkörner und die Jahresproduktion von Ambrosiapollen in der Stadt Chicago wird von KOESSLER und DURHAM auf Hunderte von Tonnen geschätzt.

Pollenallergen zu „reinigen“, leicht zu Kunstprodukten gelangen kann, speziell zu sog. „Haptenen“ oder „Halbantigenen“, welche zwar noch auf den Heufieberkandidaten reaktionsauslösend wirken, denen aber, im Gegensatz zu den natürlichen Pollenallergenen, die Fähigkeit mangelt, normale Individuen (Tiere oder besonders Menschen) zu sensibilisieren. Aus den Pollen können die aktiven Substanzen durch Wasser extrahiert werden, büßen aber in wässriger Lösung allmählich ihre spezifische Wirksamkeit ein, während sie sich in den Pollen selbst, falls diese in geeigneter Weise aufbewahrt werden, unbegrenzt konservieren.

Das Heufieber ist eine *Saisonkrankheit*, da es grundsätzlich an jene Jahreszeiten gebunden ist, in welchen die wirksamen Pollenarten im Luftplankton auftreten. So erklärt es sich,

1. daß *dieselben* Heufieberkandidaten in der *gleichen* Gegend alljährlich *um dieselbe Zeit* (oft bis auf den Tag genau) erkranken, und daß die Anfälle in der Regel auch mit einem bestimmten Datum wieder aussetzen;

2. daß ein Heufieberkandidat auch *zweimal* in einem Jahre erkranken kann, wenn die betreffende Pflanze zweimal blüht oder wenn er gegen Pollen von zwei zu verschiedenen Jahreszeiten blühenden Pflanzen empfindlich ist;

3. daß verschiedene Individuen in der nämlichen Gegend zu verschiedenen Zeiten befallen werden können, da nicht alle in Betracht kommenden Pflanzen um dieselbe Zeit blühen bzw. stäuben;

4. daß die Heufieberperioden der verschiedenen Länder nicht koinzidieren und daß selbst nahe benachbarte Gegenden Verschiebungen der Heufieber-saison aufweisen.

In *Mitteleuropa* beginnt die *sechswöchige Hauptsaison Ende Mai* und schließt *Anfang Juli*; doch kann sich die ganze Periode infolge regionärer Differenzen um 1—2 Wochen nach der einen oder anderen Seite verschieben. Erkrankungen im Februar und März sowie Anfang April sind relativ selten und werden durch Baumpollen (Haselnuß, Weiden, Pappeln) hervorgerufen. Nachzügler in der Zeit von Mitte August bis Anfang Oktober treten gleichfalls nur vereinzelt auf; wenn sie auf einer zweiten Grasblüte beruhen, werden meist nur Personen ergriffen, die schon in der Hauptsaison an Heufieber gelitten haben. In *Nordamerika* sind dagegen *drei Perioden* mit zahlreichen Erkrankungen deutlich ausgeprägt: a) Die Zeit von Mitte März bis Ende Mai (Pollen verschiedener Bäume und strauchartiger Gewächse, Baumwollpflanzungen); b) die Zeit von Mitte Mai bis zu Beginn oder Mitte Juli, während welcher das durch Gräserpollen bedingte „*early*“ oder „*spring fever*“ herrscht, und c) die Zeit von Mitte August bis zum Auftreten der ersten Fröste, in welcher die Pollen von Ambrosiaceen das „*late*“ oder „*autumnal fever*“ erzeugen.

In Europa sind es hauptsächlich *Gramineen* und *Zyperaceen*, welche als Heufieberpflanzen in Betracht kommen wie *Anthoxanthum odoratum* (Ruchgras), *Alopecurus pratensis* (Wiesenfuchsschwanz), *Dactylis glomerata* (gemeines Knaulgras), *Festuca pratensis* (Wiesenschwingel), *Holcus lanatus* (Honiggras), *Phleum pratense* (Liesch- oder Timotheusgras), *Poa pratensis* (Wiesenrispengras), Roggen (*Secale cereale*), Weizen (*Triticum vulgare*) u. a. Unter den einheimischen Bäumen stehen Linden und Akazien (*Robinia pseudacacia*) an erster Stelle. Daß die stark stäubenden anemophilen Pflanzen im Vergleich zu den pollensarmen entomophilen gefährlicher sind, d. h. daß ihre Pollen leicht und rasch sensibilisieren (s. S. 343) und infolge ihrer hohen Konzentration in der Luft auch stark reaktionsauslösend wirken, wurde schon an anderer Stelle (s. S. 372) betont. Man kennt aber Pflanzenpollen, welche nie oder fast nie die Symptome des Heuschnupfens hervorrufen (C. PRAUSNITZ, K. HANSEN u. a.), darunter auch stark stäubende wie z. B. die Pollen der Kiefern (vgl. hierzu auch S. 343). Offenbar besitzen nicht alle Pollenarten in gleichem Ausmaße sensibilisierende und auslösende Fähigkeiten; vielmehr begegnet man hier ähnlichen *Abstufungen*

der biologischen Aktivität, wie sie von R. DOERR und W. BERGER bei den typischen Anaphylaktogenen beschrieben wurden.

In anderen Ländern ist die „Heufieberflora“ anders zusammengesetzt. So wird z. B. das wegen seiner Intensität gefürchtete „late“ oder „autumnal fever“ der Vereinigten Staaten Nordamerikas hauptsächlich durch die Pollen von daselbst weit verbreiteten Unkrautpflanzen (*Ambrosia trifida*, *artemisiaefolia* und *elator*) erregt, die in Europa keine Rolle spielen, und in warmen Ländern kennt man Allergien gegen die Pollen von Palmen, Baumwollstauden, Papyruspflanzen usw. Für die Erkennung, Prophylaxe und Therapie der Pollinosen ist die Kenntnis der Pflanzen des in Betracht kommenden Gebietes sowie namentlich auch ihrer Blütezeiten notwendig. Es haben sich daher zahlreiche Autoren mit diesen Fragen befaßt (siehe die Angaben von A. A. THOMMEN, l. c., S. 695) und es sind, zum Teil auch auf Intervention besonderer Vereine (Deutscher Heufieberbund, American Hay Fever Prevention Association), sehr praktische tabellarische Zusammenstellungen, sog. „Blütekaleender“ herausgegeben worden, aus welchen die für eine bestimmte Gegend maßgebenden Daten leicht entnommen werden können (Muster solcher Blütekaleender findet man bei W. BERGER und K. HANSEN, S. 350 und bei E. URBACH, S. 480, Tabelle XVII).

Die Spezifität der Pollenallergene war Gegenstand zahlreicher Untersuchungen (HUBER und KÖSSLER, W. T. HARRISON und CH. ARMSTRONG, SPAIN und HOPKINS, W. BERGER und K. HANSEN u. a.). Im allgemeinen sind die Pollen von verschiedenen Pflanzenfamilien (z. B. von Ambrosiaceen und Gramineen) voneinander deutlich verschieden; für die Pollen von verschiedenen Pflanzengattungen derselben Familie (z. B. der verschiedenen Gramineengattungen) wurden keine so ausgeprägten Spezifitätsdifferenzen festgestellt, und bei den Pollen verschiedener Arten derselben Gattung (*Ambrosia trifida* und *artemisiaefolia*, *Solidago canadensis* und *nemorialis*, *Festuca pratensis* und *rubra* usw.) treten die Verwandtschaftsreaktionen stark in den Vordergrund, so daß sich eine Artspezifität in manchen Fällen weder im Tierexperiment noch am Heufieberkandidaten — wo man aber stets an die Möglichkeit multipler Sensibilisierungen zu denken hat — nachweisen läßt. Auf die Bedeutung der Pollenspezifität für die spezifische Behandlung und die Diagnostik des Heufiebers und Heuasthmas wird an anderer Stelle (s. S. 394) hingewiesen werden.

Symptome und Verlauf. Die Heufieberattacke beginnt als allergische *Conjunctivitis* und allergische *Rhinitis*, die entweder gleichzeitig einsetzen oder einander in einem gewissen zeitlichen Abstände folgen, wobei meist die konjunktivalen Erscheinungen den Vortritt haben. Die Krankheitserscheinungen sind meist nicht sofort voll ausgeprägt, sondern bestehen zunächst nur in Jucken der Augen, Juckgefühl in der Nase und Brennen im Munde; dem Heufieberkandidaten sind diese Reizempfindungen als *Vorboten des Anfalls* wohl vertraut, zumal sie sich ja um dieselbe Zeit des Jahres einstellen. Dieses Prodromalstadium dauert mehrere Tage (durchschnittlich 1 Woche) und steigert sich dann rasch zum klassischen Bild.

Die *Bindehaut* erscheint im Anfange nur ganz leicht gerötet und der Reizzustand des Auges markiert sich bloß durch ein Gefühl von Brennen, das an den Lidrändern und besonders in den inneren Augenwinkeln lokalisiert wird, durch die Empfindung als ob ein Fremdkörper im Bindehautsack säße, durch Lichtscheu und durch eine stark vermehrte, im Stadium der Nieskrämpfe oft profuse Tränensekretion. Binnen weniger Tage setzen sich jedoch die objektiven Veränderungen in eine äußerst heftige Entzündung der Conjunctiva um, die Tränensekretion wird geringer, die Absonderung der Bindehaut dagegen reichlicher, so daß sich aus der Lidspalte eine schleimige dickliche Flüssigkeit entleert. Die Lider schwellen ödematös an; die entzündliche Hyperämie der Conjunctiva beschränkt sich entweder auf die Karunkel und die inneren Lidflächen oder erstreckt sich bis zum Hornhautrand und kann dann den Charakter der *Chemosis* annehmen. Die subjektiven Beschwerden verschlimmern sich ebenfalls; die Patienten klagen über Spannung und Druckgefühl oder über stechende Schmerzen im Augapfel, über heftiges, ja unerträgliches Jucken und Beißen der Lider. In den meisten Fällen werden beide Augen gleichmäßig affiziert, es kann aber auch eines der beiden Augen stärker oder früher befallen werden als das andere.

Die *Nasenschleimhaut* reagiert zunächst mit einer kopiösen Absonderung eines wässrigen Sekrets, ohne daß die Rhinoskopie mehr als eine leichte Hyper-

ämie nachzuweisen vermag. Um so stärker sind die subjektiven Erscheinungen, die in einem Gefühl von Brennen, Stechen und Jucken in der Nase bestehen, welches als *Niesreiz* wirkt und förmliche Serien von Niesexplosionen auslöst, die sich mehrmals am Tage entweder ganz unerwartet oder zu bestimmten Tageszeiten bzw. bei bestimmten Gelegenheiten (z. B. nach dem Erwachen, beim Öffnen der Fenster, beim Verlassen der Wohnung, beim Blick auf sonnebeleuchtete Flächen) einstellen. Willkürliche Unterdrückung des Niesens ist unmöglich; vielmehr kann — auch unmittelbar nach Ablauf einer Serie von Niesexplosionen — ein neuer Paroxysmus durch die geringfügigsten Anlässe (Luftzug, Berührung der Nase, Einatmen von etwas Staub) ausgelöst werden. Die mit dem Niesen verbundenen Anstrengungen führen zu Muskelschmerzen der beteiligten Muskelgruppen und nehmen die Kranken so stark her, daß sie nach einem Nieskrampf oft völlig erschöpft und von Schweiß überronnen sind. Im Beginne der Anfälle fühlt sich die Nasenspitze kühl an und sieht blaß aus; die Patienten haben häufig auch selbst ein höchst lästiges Gefühl von Kälte in der Nase, speziell auch in der Nasenspitze. In den Pausen und bei längerer Dauer des Zustandes wird aber die Nase rot, heiß und erscheint gedunsen, wodurch der Patient im Vereine mit der Rötung und Schwellung der Augen erheblich entsetzt wird.

Wird der Patient nicht vorzeitig der Einwirkung der Pollenart, gegen welche er empfindlich ist, entzogen, so dauert die alljährliche Erkrankung in der Regel ebensolange wie die betreffende Heufiebersaison, in unseren Gegenden somit durchschnittlich sechs Wochen. Es beteiligen sich dann auch andere Schleimhäute an den allergischen Reaktionen. Im Schlunde, am weichen Gaumen, am Zungengrunde entstehen belästigende Gefühle von Jucken, Kitzeln und oft heftigem Brennen, ebenso an der Mündungsstelle der Tuben, wodurch unangenehme Sensationen bedingt werden, welche die Kranken durch Einpressen der Finger in den äußeren Gehörgang zu lindern suchen; objektiv lassen sich Rötungen und Schwellungen der betroffenen Schleimhäute sowie reichlichere Schleimabsonderung feststellen. Heisere Stimme deutet auf Laryngitis, Gefühle von Kratzen und Kitzeln hinter dem Brustbein auf Tracheitis. Oft besteht eine Empfindung der Oppression und Beengung des Brustkorbes und eine mehr oder minder starke Dyspnoe, die entweder in gleicher Intensität während der Heufiebersaison anhält oder paroxysmale Steigerungen in Form asthmatischer Anfälle erfährt, welche namentlich des Abends auftreten und bis Mitternacht dauern. Die Asthmaanfalle der Heufieberpatienten zeigen den Typus des Asthma bronchiale und unterscheiden sich in keiner Weise von den Asthma-Attacken der Idiosynkrasiker, die nicht durch Pollen, sondern durch andere Substanzen hervorgerufen werden. Die vorwiegend expiratorische Dyspnoe wird oft von trockenem, krampfartigem Husten begleitet, wobei der Auswurf fehlt oder nur ganz spärlich, schleimig und geballt ist; bei jüngeren Individuen kann reichliches Schleimhautsekret nach außen befördert werden, manchmal auch eine helle, mehr wässrige und recht kopiöse Flüssigkeit (Transsudat aus den Capillaren der Bronchialschleimhaut).

Die Heufieberkranken fühlen sich schwach, sind oft zu körperlichen und geistigen Anstrengungen unlustig oder wirklich unfähig und leiden häufig an schlechtem, durch nervöse Unruhe, Atembeschwerden, Schweißausbrüche, Hitzegefühl am Körper und Kältegefühl an den Extremitäten gestörtem Schlaf. *Fieber* fehlt nicht selten ganz oder tritt auf dem Höhepunkte des Zustandes in Form vorübergehender unbedeutender Temperatursteigerungen, bisweilen auch als 8—14tägige Remittens auf, wobei sich jedoch die Maxima unter 39° C halten. Der *Puls* ist meist klein und leicht beschleunigt, im asthmatischen Anfall in der Regel verlangsamt; schon unbedeutende körperliche Anstrengungen

führen jedoch zu einer erheblichen, häufig von Herzklopfen begleiteten *Tachykardie* (120 Schläge und mehr).

Die Intensität der Symptome ist beim einzelnen Fall nicht während der ganzen Heufiebersaison die gleiche; vielmehr wechseln Remissionen, während welcher sich die Patienten leidlich wohl fühlen, mit plötzlichen Exacerbationen, die durch unscheinbare Veranlassungen ausgelöst werden und den Kranken wieder in einen Zustand des Elends und völliger Invalidität versetzen. Unter den Bedingungen, welche Verschlimmerungen nach sich ziehen, spielen klimatische bzw. meteorologische Vorgänge erfahrungsgemäß eine große Rolle. Trockenheit der Luft im Verein mit stärkerer Bewegung der Atmosphäre wirken ungünstig, während starke, die Luft auswaschende Regengüsse Erleichterung schaffen, Erscheinungen, die man leicht begreift, wenn man die den Pollengehalt der Atemluft bestimmenden Witterungseinflüsse berücksichtigt. Gegen das Ende der Saison klingen die Symptome allmählich ab.

Wie andere Formen der Idiosynkrasie zeigt sich das Heufieber nicht schon im ersten Jahre nach der Geburt, sondern erst später, selten bei kleinen Kindern, meist erst zwischen dem 5.—20.—40. Lebensjahr, ausnahmsweise auch noch in vorgerücktem Alter (vgl. hierzu S. 347 und S. 349). Die ersten Anfälle sind häufig nur mild, abortiv, so daß die Natur des Leidens oft nur erkannt wird, wenn das betroffene Individuum einer Heufieberfamilie angehört. Sukzessive nimmt aber die Schwere der alljährlichen Anfälle zu, ein Phänomen, dessen schon die älteren Autoren gedenken und das ganz unverkennbar für die fortschreitende Sensibilisierung (s. S. 351) spricht; dabei überwiegen bei jugendlichen Personen die Reaktionen der Bindehaut und der Nasenschleimhaut, während mit zunehmendem Alter die Beteiligung der Bronchialmucosa und die damit verknüpften Symptome (Tracheobronchitis, Dyspnoe, Asthma) immer stärker hervortreten. Die Heufieberbereitschaft (Pollenallergie) kann bis ins hohe Alter fortbestehen; sie kann aber auch — wie andere Idiosynkrasieformen (s. S. 398) — nach jahre- und jahrzehntelanger Dauer spontan zurückgehen, sei es nun total oder partiell, indem die Jahresanfälle allmählich gelindert werden.

Auch beim Heufieberkandidaten beschränkt sich die Allergie nicht auf die Conjunctiva und die Respirationsschleimhaut. Wenn andere Gewebe meist nicht reagieren, so liegt das an der Art der auslösenden Kontakte (Inhalation) und an der örtlichen Absättigung der im Respirationstrakt in Lösung gehenden Pollenallergene. Es werden aber doch auch bei einzelnen Heufieberkranken, speziell zu Beginn der Saison *spontane Dermatosen* (Urticaria oder öfter trockene, bisweilen auch nässende Ekzeme) beobachtet, bei anderen wieder *Gelenkschmerzen* und *Gelenkschwellungen*, *Migräneanfälle* oder *Magen-Darmstörungen* (Durchfälle, Verstopfung). Beim *Pollenekzem* handelt es sich wohl um Reaktionen der hochgradig sensibilisierten Haut auf die direkte Berührung mit Pollen, bei den gastrointestinalen Symptomen vielleicht um Reaktionen der Magen-Darmschleimhaut auf eingeatmete, aber mit dem Speichel verschluckte Pollen, was man aus Erfahrungen schließen kann, die man bei der Desensibilisierung von Heufieberkandidaten per os gemacht hat (W. BERGER). Die anderen der aufgezählten Komplikationen, wahrscheinlich auch die schweren Beeinträchtigungen des Allgemeinbefindens sind dagegen wohl auf Auswirkungen resorbierter Pollenallergene zu beziehen. Daß solche Stoffe in die Zirkulation übertreten und am entfernten Ort pathologische Vorgänge auslösen können, ist ja nicht zu bezweifeln. So wurden nach intracutanen und subcutanen Injektionen von Pollensubstanz Urticaria, gastrointestinale Störungen oder sogar visceraler Schock beobachtet (J. FREEMAN), und die Zufuhr der spezifischen Stoffe per os kann ebenfalls allgemeinen Kreislaufschock oder einen asthmati-

schen Anfall zur Folge haben, was anders als durch Resorption und hämatogene Zufuhr der Pollenallergene nicht verständlich wäre.

Das Heufieber kann sich durch eine ganze Reihe von Jahren wiederholen, ohne daß in den jeweiligen Zwischenzeiten irgendwelche krankhafte Veränderungen zurückbleiben, und zwar auch dann nicht, wenn sich die Anfälle durch besondere Intensität auszeichnen. Wie schon auf S. 373 betont wurde, ist gerade dieser paroxysmale (intermittierende) Charakter ein wesentliches Merkmal des Heufiebers. Nur wird, falls die Neigung zu *Sinusitis* besteht, diese durch die wiederkehrenden starken Entzündungsprozesse der Nasenschleimhaut ganz erheblich verstärkt. Anders steht die Sache mit dem *Heuasthma*. Hier verlängern sich die asthmatischen Zustände in vielen Fällen über die Pollensaison hinaus und überdauern diese von Jahr zu Jahr länger, so daß schließlich ein *chronisches (perennierendes) Asthma* mit Exacerbationen während der Heufiebersaison resultiert. Man beobachtet aber, glücklicherweise nur selten, noch einen anderen Sachverhalt. Der Patient wird zuerst von einem (oft nur milden) Heufieber befallen, das aber schnell in Heuasthma übergeht, und dieses verwandelt sich rasch in sehr schweres, perennierendes Asthma, *das in der Pollensaison keine Exacerbationen zeigt*; die spezifische Empfindlichkeit gegen bestimmte Pollenarten läßt sich zwar noch durch Hautproben nachweisen, hat aber an der Pathogenese des endogen gewordenen Asthmas keinen Anteil mehr (s. S. 368).

Unter der Bezeichnung „*perennial hay fever*“ (im amerikanischen Schrifttum auch „*atopic coryza*“ genannt) versteht man eine Form der allergischen Rhinitis (s. S. 371), welche nicht an bestimmte Jahreszeiten gebunden ist und klinisch — wenn man von der schwächeren Beteiligung der Konjunktiven absieht — dem Heufieber in jeder Hinsicht ähnelt. Die Symptome des Schnupfens sind, wie der Name „perennierendes Heufieber“ besagt, meist von langer Dauer und schwer zu bekämpfen, wenn es nicht gelingt, das auslösende Allergen durch Beobachtung oder Hautproben ausfindig zu machen; in der Regel handelt es sich um Stoffe in der Umwelt des Kranken (Gesichtspuder, Tierepithelien, Insektenpulver, zuweilen auch um polyvalente Pollenallergien oder oft genossene Nahrungsmittel wie Mehle oder Brot).

Unklar ist die Ätiologie jener Reizzustände der Augen (Rötung, beständiges Jucken, Lichtscheu und fast beständiger Tränenfluß), welche im Frühjahr auftreten und daher „*Frühjahrskatarrhe*“ (*vernal conjunctivitis*) heißen. Während man früher einen allergischen Mechanismus annahm, neigen jetzt Autoren, welche eine größere Zahl solcher Fälle untersuchen konnten, der Ansicht zu, daß physikalische Einwirkungen (Licht und warmes Wetter) diese Reaktionen verursachen. Kälteeinfall bringt jedenfalls sofort Besserung und der Winter eine vollständige Intermission. Auch sind ja die Erscheinungen — im Gegensatz zur Rhinitis allergica und zum Heufieber — auf die Augen beschränkt und Cutanproben mit Pollen oder anderen Allergenen fallen negativ aus. Endlich bildet sich — wieder abweichend vom Heufieber — ein permanenter *pathologisch-anatomischer* Zustand aus, der durch pflastersteinartige papilläre Wucherungen der Lidbindehäute charakterisiert ist.

3. Gastrointestinale Typen.

Der gastrointestinale Typus der idiosynkrasischen Störungen beruht, sofern er rein (unkompliziert) zur Beobachtung gelangt, auf einer *allergischen Reaktion der Wände des Verdauungsschlauches*, wobei die glatten Muskeln durch starke tonische Kontraktionen oder erhöhte Peristaltik, die Capillargefäße durch Dilatation und gesteigerte Permeabilität (Ödem, Blutaustritt) auf den gesetzten Reiz antworten.

Es liegt in der Natur der Sache, daß die gastrointestinale Form am häufigsten durch Allergene ausgelöst wird, welche per os zugeführt werden. Solche Stoffe gelangen mit den Wänden des Magen-Darmtraktes in unmittelbaren Kontakt und werden daher in der Lage sein, diese Gewebe direkt zu sensibilisieren und zu allergischen Reaktionen zu veranlassen. In der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle handelt es sich um Nahrungsmittel, so daß Bezeichnungen wie *Nahrungsmittelidiosynkrasie*, *alimentäre oder nutritive Allergie*, *Food allergy* immerhin bis zu einem gewissen Grade berechtigt erscheinen. Enterale Störungen

können aber auch durch verschluckte Medikamente hervorgerufen werden oder durch Stoffe, welche wie z. B. Pollen (s. S. 376) mit der Athmung zunächst in die Mundhöhle gelangen und erst sekundär mit dem Speichel in den Darm.

Die Zufuhr per os und der gastrointestinale Typus sind ferner keineswegs zwangsläufig miteinander verknüpft. Per os eingenommene Stoffe können auch andere Krankheitserscheinungen, z. B. Urticaria, Ekzeme, Asthma auslösen und Magen-Darmstörungen können sich umgekehrt auch einstellen, wenn man die auslösende Substanz intracutan, intramuskulär oder intravenös, also mit einem Worte parenteral einverleibt, eine Tatsache, die uns aus den anaphylaktischen Tierversuchen seit langer Zeit wohlbekannt ist. Was die Gruppe charakterisiert, ist somit *lediglich die enterale Lokalisation der idiosynkrasischen (allergischen) Reaktion*, und es muß als ein grundsätzlicher Fehler bezeichnet werden, wenn man der Art der Zufuhr begriffsbestimmende Bedeutung einräumt. Wenn es aber die Art der Zufuhr *nicht* ist, welche über die enterale Lokalisation entscheidet, müssen wir uns nach den eigentlich notwendigen Bedingungen fragen, und da bieten sich nach dem jetzigen Stande unserer Kenntnisse drei Kombinationen dar: 1. Die Darmwand reagiert, weil sie selbst sensibilisiert ist, eine Möglichkeit, welche durch den SCHULTZ-DALESchen Versuch am isolierten Darm aktiv oder passiv präparierter Meerschweinchen bewiesen erscheint. 2. Der Darm wird durch eine an beliebiger Stelle (infolge der Reaktion zwischen Allergen und Antikörper) frei gewordene histaminähnliche Substanz gereizt. 3. Die Beteiligung des Darmes ist nicht eine chemische bedingte, sondern rein physiologische und sekundäre Konsequenz von Vorgängen, die sich an anderen Organen abspielen (venöse Lebersperre). In keinem der drei Fälle ist die Zufuhr per os eine *conditio sine qua non* und der Magendarmtrakt könnte zufolge 2 und 3 auch reagieren, wenn er selbst nicht sensibilisiert ist bzw. wenn das einverlebte Allergen nicht direkt auf seine Gewebe einwirkt.

Der reichen Gliederung des Verdauungstraktes und der Kompliziertheit seiner Funktionen entsprechend zeigen schon die reinen gastrointestinalen Reaktionen eine große Mannigfaltigkeit.

In manchen Fällen treten ödematöse, von Parästhesien (Jucken, Prickeln, Brennen) begleitete *Schwellungen der Lippen, der Zunge, der Mund- und Rachen-schleimhaut* auf, welche schon wenige Minuten nach dem Einnehmen des auslösenden Stoffes beginnen und in kurzer Frist ihre maximale, zuweilen hochgradige Entwicklung erreichen können. Nicht immer beschränkt sich eine solche *Stomatopathia allergica* auf bloße Rötung und Schwellung der Schleimhaut; es kann auch zur Bildung von Knötchen, Bläschen und Geschwüren und zu einer eigentümlichen (in Amerika als „*cancker sore*“ bezeichneten) Aufrauung der Mundschleimhaut, die von den Kranken unangenehm empfunden wird, kommen. Die Reaktionen werden nicht nur durch Nahrungsmittel, sondern auch durch Präparate, welche in der Mundpflege Anwendung finden, hervorgerufen (Zahnpasten, Mundwässer, Plombenfüllungen usw.) und sind nicht selten bei Individuen anzutreffen, bei welchen auch die Haut eine Reaktionsbereitschaft idiosynkrasischen Charakters aufweist (s. E. URBACH, l. c., S. 588 und H. ROWE, l. c., S. 112).

Sehr häufig stellen sich unmittelbar nach der Ingestion des allergenhaltigen Nahrungsmittels (oder Medikamentes) *Druckgefühl* und *Schmerzen in der Magen-gegend* ein. Der Patient wird blaß, hat Aufstoßen, Übelkeit und Brechneigung und bald erfolgt wirkliches *Erbrechen*. Die Angabe von H. WIEDEMANN, daß bei rasch einsetzendem und sehr kopiösem Erbrechen alle anderen Symptome, auch jene von seiten des Darmes — ausbleiben können, ist leicht verständlich; der auslösende Stoff wird eben in solchen Fällen herausbefördert, bevor er noch in den Darm oder durch Resorption in die Blutbahn übertreten kann. Oft verstreicht aber eine gewisse Zeit (bis zu einer Stunde und mehr), bevor es zum Erbrechen kommt, welches dann meist weniger ausgiebig ist und sich einige Male unter jeweiliger Steigerung der Magenschmerzen wiederholen kann, manchmal noch 5—6 Stunden nach der Aufnahme des Allergens; da auch die nach so langem Intervall erbrochenen Massen noch immer Speisereste enthalten, macht die klinische Beobachtung eine erschwerte Passage des Magen-inhaltes durch den Pylorus wahrscheinlich.

Diesen Erscheinungen entsprechen die objektiven Befunde. H. WIEDEMANN ließ die Kranken den auslösenden Stoff als Beimengung zu einer Baryum-Kontrastmahlzeit einnehmen und beobachtete dann die Vorgänge am Magen vor dem Röntgenschirm; es zeigte sich, daß es alsbald nach dem Verschlucken des Breies zu einem *spastischen Pylorusverschluß* bei erhöhter Peristaltik (Erbrechen), zuweilen auch zur Ausbildung spastischer einschnürender Kontraktionsringe am Magen selbst kam (*Sanduhrmagen*). Diese röntgenologischen Befunde wurden in der Folge von A. ROWE sowie von HANSEN und SIMONSEN bestätigt und ergänzt. Durch die gastroskopischen Untersuchungen von PAVIOT und CHEVALLIER konnte ferner nachgewiesen werden, daß die Magenschleimhaut auf den Kontakt mit dem Allergen mit einer akuten Entzündung reagiert, welche die genannten Autoren als Analogon der Urticaria betrachten.

Die oft sehr heftigen und in zeitlich bestimmtem Anschluß an Mahlzeiten auftretenden Schmerzen, das saure Aufstoßen, die Anzeichen einer Pylorusstenose lassen es als begreiflich erscheinen, daß die idiosynkrasischen Reaktionen des Magens, solange ihre wahre Natur nicht erkannt ist, zu falschen Diagnosen (Ulcus oder Carcinoma ventriculi) Anlaß geben, und daß solche Personen sogar auf den Operationstisch kommen, zumal auch das Röntgenbild nicht immer eine sichere Entscheidung ermöglicht (KAJJSER). Bei mir selbst stellten sich vor einigen Jahren äußerst intensive Beschwerden der oben geschilderten Art ein und ich war überzeugt, daß ich an einem stark stenosierenden Ca. pylori leide. Die Röntgenuntersuchung ergab das Irrige dieser Annahme; aber die Beschwerden hielten weiter an, bis ich darauf aufmerksam gemacht wurde, daß ich seit einiger Zeit, was früher nicht der Fall war, fast täglich Fische esse. Nach Ausschaltung der Fische aus dem Speisezettel verschwanden die Störungen sofort und zeigten sich in der Folge nicht wieder. Idiosynkrasische Darmsymptome können ebenfalls mit anderen Krankheitsprozessen (Ileus, Appendicitis, Perforationsperitonitis, Gallensteinkoliken) verwechselt werden und ebenso zwecklose als gefährliche operative Eingriffe als indiziert erscheinen lassen (KAJJSER, M. GUTMANN, A. H. ROWE, L. GAY, B. EFRON u. a.).

Der *Darm* reagiert später als der Magen (oft erst 1—3 oder mehr Stunden nach der kritischen Mahlzeit), wobei der durch den Pyloruskrampf behinderte Übertritt des auslösenden Stoffes in das Darmlumen als verzögernder Faktor wirkt. Der Unterleib erscheint oft aufgetrieben, die Bauchdecken sind gespannt; der Patient hat zwar nirgends eine deutlich umschriebene druckempfindliche Stelle (außer etwa in der Magengegend), klagt aber über ein eigentümliches, unbestimmtes und beängstigendes Gefühl im Abdomen. In schweren Fällen kann das Bild des Ileus oder Darminfarktes vorgetäuscht werden (KAJJSER). Manchmal stellen sich *kolikartige Schmerzen* ein und es kommt (2—4 Stunden nach dem Genuß des auslösenden Stoffes) zu einer oder mehreren *diarrhoischen, breiigen oder wässerigen, seltener blutigen Entleerungen*; nach den einzelnen Durchfällen lassen die quälenden Empfindungen im Unterleib, namentlich die Koliken, gewöhnlich vorübergehend nach, bis schließlich der ganze Anfall definitiv beendet ist, was nach 3—6, manchmal auch erst nach 7—9 oder mehr Stunden der Fall ist. Als anatomisches Substrat konnten bei Operationen umschriebene ödematöse Schwellungen der Dünndarmwand (QUINCKESCHE Ödeme) festgestellt werden; in zwei von KAJJSER operierten, allerdings nicht ganz eindeutigen Fällen (hämatogene Auslösung der lokalen Darmreaktion durch Salvarsan) waren sie so hochgradig, daß der Darm mechanisch verschlossen wurde (vgl. die Abbildung bei W. BERGER und K. HANSEN, S. 521). Jedenfalls sind solche lokale stenosierende Ödeme sehr selten und es sind, wenn es zu ileusartigen Erscheinungen kommt, fast immer *Spasmen der Darmmuskulatur* verantwortlich zu machen. Im Dickdarm wirkt sich die Reaktion als *Colitis mucosa* aus, bei welcher die Darmwand mit *eosinophilen Zellen* infiltriert ist, die auch in den Stuhlentleerungen in großen Mengen auftreten.

Während des Anfalles besteht in der Regel ein sehr intensives Krankheitsgefühl. Die Patienten sind schwach und hinfällig, unfähig zu körperlichen Anstrengungen, apathisch oder unruhig und ängstlich. Das Gesicht ist blaß, die Haut, besonders im Gesicht und an den Extremitäten kühl und nicht selten von kaltem, klebrigem Schweiß bedeckt. Häufig klagen die Kranken über Kopfschmerz und Herzklopfen. Zuweilen steigern sich aber diese Symptome bis zu einem effektiven schweren Kollaps oder bis zu einem mit völliger Bewußtlosigkeit verbundenen Koma. Dann wird der Puls klein oder fadenförmig und sehr frequent, die Körpertemperatur sinkt (anaphylaktischer Temperatursturz!) und es lassen sich jene Erscheinungen nachweisen, welche von F. WIDAL, seinen Schülern und Anhängern als Kriterien der sog. „*hämoklasischen Krise*“ angeführt wurden: Absinken des Blutdruckes, Veränderungen der Bluterinnbarkeit (meist Hyperkoagulabilität) und der Blutsenkungsgeschwindigkeit, Leukopenie mit Umkehrung der Leukocytenformel (relative Lymphocytose), Verminderung des Refraktometerwertes des Serums und meist auch eine deutliche Verminderung der Thrombocyten¹.

Nach Ablauf des Anfalles fühlen sich die Patienten momentan erleichtert; sie sind wohl noch matt, ruhebedürftig, und verfallen, sich selbst überlassen, leicht in Schlaf, erholen sich aber in überraschend kurzer Zeit vollständig.

Wird der per os zugeführte Stoff vom Darm aus ohne Änderung seiner allergenen Komponente resorbiert, so können sich natürlich auch andere Organe und Gewebe als die Magen-Darmwand am idiosynkrasischen Anfall beteiligen. Am häufigsten kombiniert sich die gastrointestinale Reaktivität mit einem *hochgradigen spezifischen Sensibilisierungszustand der Haut*, welche auf die Reizung durch das resorbierte und mit dem Blute zutransportierte Allergen mit Exanthenen antwortet. Das Exanthem nimmt gewöhnlich die Form der *Urticaria* an, die selten schon 15 Minuten nach der kritischen Mahlzeit, gewöhnlich erst nach 1—4 Stunden auftritt, entweder universell oder auf einzelne Körperteile beschränkt und stets von heftigstem Jucken begleitet ist. Die Quaddeln sind meist ziemlich groß und können so dicht stehen, daß sie konfluieren; die Haut erscheint dann in toto entzündlich-ödematös verdickt und ist schwer faltbar.

Außer *Urticaria* beobachtet man auch *Erytheme* und diffuse ödematöse Schwellungen, namentlich im Gesicht („*angioneurotische*“ oder *QUINCKESCHE Ödeme*). Andere Hautaffektionen werden als spontane Komplikationen der gastrointestinalen Allergie nur selten erwähnt. Wohl aber können sich bei dieser Form der idiosynkrasischen Anfälle auch die Konjunktiven stark röten und es kann sich eine allergische Rhinitis einstellen. Kombinationen von gastro-intestinaler Idiosynkrasie und Bronchialasthma sind nach den Beobachtungen von A. H. ROWE (l. c., S. 124) nicht allzuseiten, besonders wenn dieses durch enterale Sensibilisierung entstanden ist.

Es wurde bereits betont, daß die allergischen Reaktionen des Verdauungstraktes eine große klinische Mannigfaltigkeit zeigen und daß sie Krankheiten von anderer Ätiologie (Ulcus oder Carcinoma ventriculi, Ileus, Appendicitis, Perforationsperitonitis, Gallensteinkoliken) vortäuschen können. Auf Grund solcher Erfahrungen entstand wohl die Frage, ob sich nicht auf der Basis von zunächst rein allergischen und reversiblen Reaktionen gelegentlich auch ein oder das andere der bezeichneten Leiden mit allen seinen anatomischen Merkmalen und Folgezuständen tatsächlich entwickeln kann. Krankheitsbilder, deren Ursachen nicht aufgeklärt oder nach den herrschenden Auffassungen nicht einheitlich sind, mußten diesen Gedanken naturgemäß besonderen Vorschub leisten, wie sich dies in der Konzeption einer „*allergischen Appendicitis*“ sowie „*allergischer Magen- und Duodenalgeschwüre*“ gezeigt hat. Die allgemeine Begründung solcher Zusammenhänge ist vorläufig noch recht hypothetisch (vgl. hierzu K. HANSEN in BERGER und HANSEN, S. 509ff., E. URBACH, S. 605ff.,

¹ Ein besonderer diagnostischer Wert kommt diesem Syndrom nicht zu (H. KÄMMERER, l. c., S. 88ff., M. WALZER in COCA, WALZER und THOMMEN, S. 192 u. a.). Vor einer unkritischen und überschätzenden Bewertung einer minimalen Abnahme des Blutdruckes, einer geringfügigen Verschiebung der Leukocytenzahlen usw. ist geradezu zu warnen.

woselbst auch zahlreiche Literaturangaben), und ad hoc angestellte Tierexperimente ergaben negative oder zweifelhafte Resultate. Im Einzelfalle wird man sich vor Augen halten müssen, daß es nicht nur Unheil stiften kann, wenn man die Möglichkeit einer allergischen Ätiologie übersieht, sondern auch, wenn man sie irrigerweise für gesichert hält.

Ein unklares Kapitel ist schließlich auch noch die Beteiligung der Leber und der Gallenblase an den gastrointestinalen Reaktionen idiosynkrasischer Individuen. Im Hinblick auf die Ergebnisse der anaphylaktischen Versuche an Hunden und Meerschweinchen und mit Rücksicht auf die Tatsache, daß man auch beim Menschen die abdominale bzw. hepatogene Form des Shocks beobachten kann, wird man hier wohl eher zu positiver Stellungnahme geneigt sein. Wenn die Leber zu den sensibilisierten Organen gehört und wenn ihr das Allergen auf irgendeinem Wege (eventuell durch Resorption vom Darm aus) zugeführt werden kann, ist ja a priori nicht einzusehen, warum sich nicht ein hepatogenes Syndrom einstellen sollte, das natürlich nicht als Extrem, d. h. als akuter Schock in Erscheinung treten muß, sondern infolge des langsameren Eintrittes der auslösenden Substanz in die Leberzirkulation abgeschwächten Charakter zeigen kann. In der Tat haben mehrere Autoren anfallsweise auftretende, mit Schmerzen, gestörter Funktion, bisweilen auch mit Ikterus einhergehende *Schwellungen der Leber* beschrieben (R. GLENNARD und J. VINCHOU, R. GUTTMANN, V. VÉGH, ANDINA, C. HENSCHEN u. a.) und ihre allergische Natur teils durch die Erkennung der auslösenden Stoffe, teils durch den Nachweis einer begleitenden Bluteosinophilie oder durch die Feststellung von komplizierenden Störungen (Urticaria, Asthma usw.) wahrscheinlich gemacht.

Gallenkoliken allergischen (idiosynkrasischen) Ursprunges scheinen ebenfalls, wenn auch nicht häufig vorzukommen. Heftige Koliken des Dickdarmes (namentlich des Colon ascendens und transversum) können aber gelegentlich zu Verwechslungen mit Gallenkrise (Cholelithiasis) Anlaß geben.

4. Hautveränderungen.

Hautveränderungen können nicht nur als koordinierte bzw. subordinierte Symptome der ersten drei Reaktionsgruppen, sondern auch selbständig als einzige, klinisch wahrnehmbare Erscheinung auftreten; die isolierte idiosynkrasische Reaktivität der äußeren Körperdecke kommt sogar häufiger vor als die Allergie der Respirations- oder Verdauungsschleimhaut, speziell wenn man jene Fälle mitrechnet, in welchen die Reaktionsbereitschaft erst infolge einer willkürlichen Allergeneinwirkung (Cutanprobe) zum Vorschein gebracht wird (s. S. 343). Die idiosynkrasischen Reaktionen der Haut werden entweder durch *direkte Berührung* mit den auslösenden Stoffen (Jodoformekzem, Nickelkrätze, Satinholzdermatitis usw.) oder dadurch hervorgerufen, daß die Substanz inhaliert, verschluckt, parenteral injiziert wird und auf dem Blutwege in die Hautgewebe kommt (hämatogene Auslösung). Wie bereits an anderer Stelle erwähnt, ereignet es sich auch nicht selten, daß eine zunächst rein lokale Hautreaktion, wie sie durch örtlich begrenzten Kontakt oder durch intracutane Injektion erzeugt werden kann, um sich greift und schließlich die weitere Umgebung oder selbst die ganze Körperoberfläche überzieht.

Die *Morphologie der allergischen Hautreaktionen* ist recht mannigfaltig. Vollständige Aufzählungen und genaue Beschreibungen der idiosynkrasischen Hauterkrankungen gehören in die Domäne der Dermatologen; hier müssen einige Bemerkungen allgemeiner Natur genügen.

Als Hauptformen der allergischen Hautreaktionen sind anzusehen a) das *Erythem*, b) das *Ekzem*, c) die *Urticaria* und d) das *QUINCKESCHE Ödem*. Sie lassen sich klinisch gut voneinander abgrenzen und unterscheiden sich auch durch ihre *Lokalisation*, indem Ekzeme auf Vorgängen in der Epidermis (Epithelzellen und Papillarkörper) beruhen, während sich der urtikarielle Prozeß an den Capillaren und Präcapillaren der Cutis abspielt und das *QUINCKESCHE Ödem* seinen Sitz im Unterhautzellgewebe hat.

Es wurde bereits hervorgehoben (s. S. 352), daß ein und dasselbe Allergen, wenn es durch die Blutzirkulation verteilt wird und mit dem Blute die möglichen

Erfolgsorgane erreicht, beim gleichen Idiosynkrasiker dieselben, bei verschiedenen Individuen dagegen verschiedene Symptome hervorruft bzw. hervorgerufen kann. Dieser Erscheinung begegnen wir nun auch bei den Hautreaktionen, indem der gleiche hämatogen zugeführte Stoff infolge von Bedingungen, die in der reagierenden Person liegen müssen, Ekzeme, Urticaria oder QUINCKESCHE Ödeme erzeugen kann; das Problem der *Organwahl* oder *Organdetermination* wird hier, wo es sich auf die Schichten der Haut erstreckt, noch schwerer lösbar als in Fällen, in welchen der Sensibilisierungsmodus, die Art der Auslösung und gelegentlich die Vererbbarkeit (s. S. 348) Anhaltspunkte für ein besseres Verständnis liefern. Es ist allerdings richtig, daß Individuen mit allergischen Ekzemen zuweilen nur auf epicutane, nicht aber auf intracutane Proben mit den auslösenden Allergenen reagieren, und daß in Fällen von idiosynkrasischer Urticaria das umgekehrte Verhalten beobachtet werden kann; hat man ferner Gelegenheit, die Entwicklung der Hautreaktivität zu verfolgen, so zeigt es sich, daß die epicutane (epitheliale) und die intracutane (vasculäre) Empfindlichkeit nicht gleichzeitig auftreten müssen, sondern nacheinander nachweisbar werden können, indem z. B. beim idiosynkrasischen Exanthem zuerst der Intracutantest positiv wird (vgl. u. a. FR. BERING). Aber diese Beobachtungen, so wertvoll sie in mancher Hinsicht sind, lehren doch nur, daß die Schichten der Haut in Beziehung auf ihre Sensibilisierbarkeit voneinander unabhängig sind, geben aber keinen Aufschluß, warum bald die eine, bald die andere Schichte sensibilisiert wird, auch wenn die Zufuhr des sensibilisierenden Allergens auf demselben Wege (durch das Blut, s. oben) erfolgt.

Erytheme können als Arzneiexantheme auftreten (Antipyrin, Pyramidon, Aspirin, Chinin u. a.), wobei man in manchen Fällen feststellen kann, daß das Exanthem in gesetzmäßigem Abstand nach der Zufuhr des Mittels erscheint, wie beim *Nirvanol* (γ -Phenyläthylhydantoin), wo die „Inkubation“ durchschnittlich 9—12 Tage beträgt, oder bei den akuten Salvarsanexanthenen, welche von G. MILLAN aus diesem Grunde als „Erythèmes du neuvième jour“ bezeichnet wurden. Auch alimentäre Idiosynkrasien manifestieren sich in dieser Form, bei manchen Nahrungsmitteln (Cerealien, Schweinefleisch) anscheinend besonders häufig. Bekannt sind ferner die scarlatinösen Erytheme der gegen Pferdeserum allergischen Individuen. Endlich liegen Beobachtungen vor, daß die Reaktion auf gewisse Medikamente (Salvarsan) oder Nahrungsmittel (Schweinefleisch, Hummern, Austern, Krevetten, Johannisbeeren) klinisch das Bild eines *Erythema exsudativum multiforme* darbot.

Die *Urticaria* (Nesselfieber oder Nesselsucht) kann durch mechanische, actinische, thermische Reize, durch Muskelanstrengungen, vielleicht auch durch psychische Einflüsse hervorgerufen werden, sie kann im Laufe verschiedener akuter und chronischer Krankheiten auftreten, durch Brennesselhaare, Insektenbisse, Kontakte mit Raupenhaaren, Actinien usw. erzeugt werden, ist also keineswegs immer ein allergisches Phänomen. Es ist aber bis zu einem gewissen Grade wahrscheinlich, daß alle Urticariaeruptionen, mögen sie auch auf recht verschiedene Weise zustande kommen, doch eine gemeinsame pathogenetische Komponente haben, welche wir nach den klassischen Untersuchungen von TH. LEWIS in histaminähnlichen Substanzen (H-Substanzen) erblicken dürfen, welche infolge der Reizung der Hautzellen frei werden. Die allergische Reaktion wäre nur einer der Reize, welche diese Histaminausschüttung, die vermutlich durch besondere individuelle Anlagen begünstigt wird, veranlassen können. Jedenfalls gehört die akute Urticaria zu den häufigen Formen allergischer Hauterkrankungen. Man sieht sie, oft in intensivstem Grade nach dem Genuß von Käse, Fischen, Tomaten, Erdbeeren, rohen Hühnereiern, Krebsen, Langusten, Hummern, Buchweizen usw., aber auch als Arzneidiosynkrasie (Aspirin). Sie

entsteht selten, wenn das auslösende Material bloß die intakte Haut berührt, häufiger, wenn es in wunde Stellen eingerieben oder intradermal injiziert wird; die positive Intracutanreaktion ist morphologisch und pathologisch-physiologisch meist nichts anderes als eine Urticariaquaddel.

Wie die Urticaria kann auch das *Ekzem* sowohl auf allergischer wie auf nichtallergischer Basis entstehen. Die allergischen (idiosynkratischen) Ekzeme entwickeln sich oft infolge *wiederholter äußerer Einwirkung* der reizenden Allergene wie die große Gruppe der *professionellen oder Gewerbeekzeme*, zu welchen auch die im englisch-amerikanischen Schrifttum sog. *Dermatitis venenata* gehört, welche dadurch charakterisiert ist, daß manche Individuen für gewisse reizende vegetabilische Stoffe (von *Rhus toxicodendron*, *Rhus venenata*, *Rhus diversiloba*, *Primula obconica*) derart empfindlich sind, daß schon flüchtige Berührungen mit den Substanzen oder den dieselben enthaltenden Pflanzenteilen, ja sogar die bloße Annäherung an die Pflanzen ausreicht, um Jucken, Rötung, Ödeme und Aufschließen von dicht stehenden Bläschen hervorzurufen. Zusammenstellungen von solchen „*äußerlichen*“ oder, wie sie von K. HANSEN genannt wurden „*Kontaktantigenen im engeren Sinne*“ findet man bei BERGER und HANSEN, S. 144 und 616, sowie bei E. URBACH, S. 398 und bei BLUMENTHAL-JAFFÉ, S. 71. Ekzeme können aber auch auftreten, wenn der auslösende Stoff, in der Regel ein Nahrungsmittel oder ein Medikament, *auf dem Blutwege* zur Haut gelangt. Bekannt sind die alimentären, meist durch Milch- oder Eiweißproteine verursachten Ekzeme der Säuglinge und Kleinkinder, sowie die Tatsache, daß Ekzeme (sowohl durch Kontakt wie durch Nahrungsmittel oder Medikamente auslösbare) häufig mit Asthma kombiniert sind, und zwar zuweilen schon im Kindesalter.

Das QUINCKESCHE oder *angioneurotische Ödem* wird häufig durch den Genuß bestimmter Nahrungsmittel (Schweinefleisch, Rindfleisch, Brot, Weizenmehl, Sardinen, Stachelbeermarmelade, Hühnereier, Milch) ausgelöst, zuweilen auch durch Arzneimittel (Jod, Antipyrin, Tannin, Salvarsan). Es kann im Gesicht auftreten, wobei die Augen durch die polsterartig anschwellenden Lider verschlossen werden und die Schwellungen der Lippen und Wangen zu grotesken Verunstaltungen führen. Doch ist dieser Sitz nur eine der möglichen Lokalisationen. Man hat Zungenödeme beobachtet, welche das Schließen des Mundes verhinderten, und akute Larynxödeme, welche den Tod durch Erstickung zur Folge hatten; von den lokalen stenosierenden Ödemen des Darmes war schon an anderer Stelle die Rede (s. S. 379) und es liegen genügende klinische Erfahrungen vor, welche zu dem Schlusse berechtigen, daß auch das Nervensystem (in erster Linie die Meningen, wahrscheinlich aber auch die Substanz der Zentren und periphere Nerven) von diesen Ödemen — und zwar von allergisch (idiosynkratisch) bedingten — befallen werden kann. Als „Erfolgsorgane“, wenn dieser Ausdruck hier angewendet werden darf, können also sehr verschiedene Partien des subcutanen und submukösen Gewebes sowie andere vascularisierte Stützgewebe funktionieren; beim gleichen Patienten werden aber dieselben Stellen betroffen, wobei sich nach den Angaben einiger Autoren erbliche Einflüsse geltend machen. Die Vorgänge, welche zu der rasch einsetzenden und oft ebenso schnell zurückgehenden ödematösen Durchtränkung des Bindegewebes führen, müssen sich an den Gefäßen abspielen und bestehen wahrscheinlich in einer Erweiterung und erhöhten Permeabilität der Capillaren oder, wie E. P. PICK annahm, in einer spastischen Kontraktion der Venen, was die schnelle Rückbildung der Schwellungen verständlich machen würde. Was aber die Gefäße eines umschriebenen Bezirkes vor den benachbarten voraushaben sollen, versteht man um so weniger, als das QUINCKESCHE Ödem — gemeint ist hier wieder das idiosynkratische — potentiell „ubiquitär“, d. h. eben an keine

bestimmte Stelle gebunden ist. Das Phänomen der „Organwahl“ (s. S. 353) wird hier zur „Ortswahl“ in einem anatomisch und funktionell scheinbar durchaus homogenen Gewebskontinuum und ist einer kausalen oder genetischen Erklärung noch weniger zugänglich als die fixen Arzneiexantheme, bei welchen man eher an prädisponierende Reizungen bestimmter Hautpartien denken kann (s. S. 353).

Diagnose.

Es gibt kein Symptom, welches für idiosynkrasische Störungen aller Art pathognomonisch wäre; jedes kann im Einzelfalle fehlen, jedes kann sich auch auf einer anderen Grundlage als infolge einer allergischen Reaktion entwickeln. Das gilt nicht nur für das bronchiale Asthma, die Conjunctivitis, die Rhinitis, die Urticaria, das QUINCKESCHE Ödem usw., sondern auch für die Eosinophilie des Blutes (die Zahl der Eosinophilen beträgt im idiosynkrasischen Anfall zuweilen 5—10, ja 30% der farblosen Blutzellen), die Sekreteosinophilie der erkrankten Schleimhäute (Konjunktival-, Nasen-, Bronchial-, Vaginalsekret) und für die Kriterien der hämoklasischen Krise, namentlich für den von französischen Autoren (WIDAL, LERMOYEZ, PASTEUR VALLERY-RADOT u. a.) so sehr betonten Leukocytensturz (Abnahme der Leukocytenzahlen um 30—50%). Nichtsdestoweniger kann die Diagnose, sofern es sich nur um die allgemeine Konstatierung einer idiosynkrasischen Reaktion handelt, meist leicht gestellt werden, wenn man außer den klinischen Erscheinungen auch noch *die näheren Umstände der Erkrankung* (plötzliche Entstehung bei einem vorher gesunden Individuum im Anschluß an den Genuß eines seltenen Nahrungsmittels, an das Einnehmen einer Arznei usw.) und insbesondere die *Anamnese* berücksichtigt. Viele Patienten haben schon früher einen oder mehrere Anfälle gleicher Art mitgemacht und berichten darüber nicht nur unaufgefordert, sondern sind sogar häufig in der Lage, richtige Angaben über *die Natur des auslösenden Stoffes* zu machen. Die Anamnese wird ferner oft darüber belehren, ob der Patient nicht etwa beruflich bestimmten sensibilisierenden Kontakten (Inhalation asthmogener Staubarten, Verarbeitung gewisser Drogen oder Chemikalien) exponiert war und ob sich nicht in seiner Familie bzw. in seiner Aszendenz Fälle von idiosynkrasischer (allergischer) Reaktivität nachweisen lassen. Selbstverständlich wird man immer trachten, bei bestehendem Verdacht auf einen idiosynkrasischen Anfall andere Ursachen der beobachteten Erkrankung auszuschließen: bei gastrointestinalen Symptomen z. B. Vergiftungen oder Gallensteine, bei allergischem Asthma Trachealstenosen, schwere Veränderungen im Nasenrachenraum u. dgl.

Die Aussagen der Patienten über den auslösenden Stoff sind — auch wenn sie sehr bestimmt lauten — mit Vorsicht aufzunehmen. Täuschungen sind hier sehr leicht möglich. So berichtet ESKUCHEN von einem Kranken, der regelmäßig nach dem Verzehren von Beefsteak schweres Asthma bekam und das Fleisch als die schädliche Substanz betrachtete, während sich seine Reaktivität gegen die zur Zubereitung verwendeten Zwiebeln richtete. Müller und Getreidehändler, die auf die Inhalation von Mehl oder Getreidestaub reagieren, sind oft nicht gegen die normalen Bestandteile der Cerealien (Phytoproteine), sondern gegen zufällige Verunreinigungen (Leibessubstanzen von Getreideschmarotzern) empfindlich (ANCONA, STORM VAN LEEUWEN). Ferner kann die Idiosynkrasie polyspezifisch sein, d. h. es können Anfälle, und zwar nicht selten solche von verschiedenem klinischen Typus beim gleichen Individuum durch mehrere Substanzen auslösbar sein, z. B. Asthma durch Inhalation von bestimmten Pollen, Urticaria durch Genuß von Erdbeeren. Oft kommt man dem richtigen

Sachverhalt auf die Spur, wenn man den Patienten längere Zeit beobachtet oder ihm selbst die Beobachtung überträgt, nachdem man ihn — ohne zu suggerieren — aufmerksam gemacht hat, worauf es ankommt.

Die *absichtliche Zufuhr des angeschuldigten Stoffes ohne Vorwissen des Patienten* (heimliche Beimischung zur Mahlzeit, Verschluckenlassen eines in Oblaten eingeschlossenen Medikamentes unter Angabe einer falschen Bezeichnung, Berührungen der Haut mit dem in geeigneter Weise maskierten Stoff usw.) hat allerdings im Falle eines positiven Resultates den Charakter eines beweiskräftigen Experimentes, kann aber doch nur gebilligt oder entschuldigt werden, wenn man auf Grund früher beobachteter Anfälle, ferner mit Rücksicht auf die zur Prüfung gewählte Dosis und die Art ihrer Einverleibung sicher sein kann, keine schwere Störung oder gar eine unmittelbare Gefahr zu riskieren. Im allgemeinen wird der Arzt schon mit Rücksicht auf etwaige Schadenersatzansprüche gut tun, die für die Ermittlung der auslösenden Substanz erforderlichen Proben mit Zustimmung des Patienten vorzunehmen und diesen über den Zweck und die Folgen des Verfahrens zu unterrichten. Soweit dies möglich ist, wird man es vermeiden, die diagnostische Reaktion im Gesamtorganismus oder in ganzen sensibilisierten Organen ablaufen zu lassen, und trachten, durch geeignete örtliche Einwirkung des Allergens auf engbegrenzte Stellen leicht zugänglicher (oberflächlicher) Gewebe die gewünschten Aufschlüsse zu erhalten. Dementsprechend kann man *Schleimhaut- und Hautproben* unterscheiden.

1. Schleimhautproben (epimuköse Prüfungen).

a) Intranasale Probe. Bei isolierten Rhinopathien angezeigt, wenn cutane oder intracutane Testungen negative Resultate geben (E. URBACH). Das Allergen kann als trockenes Pulver mit einem Mikropulverbläser (E. URBACH) oder einer Platinöse auf die Nasenschleimhaut aufgebracht werden oder in Lösung mit einem Stieltupfer. Als positiv gilt die Reaktion, wenn binnen 10 Minuten nach der Applikation eine von starkem Juckreiz begleitete Rhinorrhöe einsetzt.

b) Die von WOLFF-EISNER und CALMETTE für Tuberkulinproben vorgeschlagene, von DUNBAR beim Heufieber, später von A. COCA, DE BESCHE u. a. auch bei anderen Allergieförmungen benützte Konjunktival- oder Ophthalmoreaktion. Sie besteht im Einträufeln verdünnter Allergenlösungen in den Bindehautsack. Die positive Reaktion setzt meist nach einigen Stunden ein, erreicht in 24 Stunden ihr Maximum und klingt dann wieder ab; bei stark positivem Ausfall ist die Conjunctiva bulbi und palpebrarum intensiv gerötet und sezerniert reichlich, das Lid kann ödematös werden und es besteht heftiges Jucken und Brennen. Die Reaktion wird wegen der Möglichkeit einer Schädigung des Sehorgans in der Humanmedizin weniger verwendet.

c) Die bronchiale Probe. Wurde von einigen Autoren (s. E. URBACH, S. 250) in Form des Inhalierens von verstäubtem oder verspraytem Material, zum Teil mit Hilfe von besonderen Inhalationsapparaten, empfohlen bzw. angewendet, ist aber abzulehnen, schon auf Grund der äußerst intensiven und anhaltenden Allgemeinreaktionen, die man nach zufälligem Einatmen von verstäubtem Trockentuberkulin oder von flüchtigen Tuberkulindämpfen beobachten konnte (DOERR, E. BERGER, W. JADASSOHN und W. G. SCHMIDT).

d) Die intestinale Probe oder die Zufuhr des verdächtigten Stoffes per os ist am Platze, wenn die Anfälle nach Nahrungsaufnahme oder nach dem Verschlucken von Arzneien auftreten und wenn andere, insbesondere cutane Proben negativ ausfallen. Das positive Ergebnis kann bei Nahrungsmittelidiosynkrasien durch Mahlzeiten kontrolliert werden, in welchen das vermutlich wirksame Allergen nicht vorhanden ist (von A. ROWE so genannte „elimination diets“, für welche eigene Vorschriften existieren).

2. Hautproben¹.

Sie lassen sich schematisch in epicutane (epidermale), cutane und intracutane Proben einteilen.

a) Die gebräuchlichste epidermale Methode ist die von J. JADASSOHN eingeführte und von BR. BLOCH ausgebaute Lappchenprobe (Ekzempöbe, patch test). Die zu prüfende

¹ Wer sich praktisch oder theoretisch mit der cutanen Diagnostik der Idiosynkrasien befassen will, sollte auf dem Gesamtgebiet der Hautreaktionen hinreichend orientiert sein.

Substanz wird entweder aufgelegt und mit einem Leinwandläppchen von 1,3 cm Seitenlänge bedeckt, oder das Lämpchen wird, falls es sich um eine Lösung handelt, mit dieser getränkt und dann appliziert; über das Lämpchen legt man ein etwas größeres Stück wasserdichten Stoffes (Guttaperchapapier, Cellophan) und fixiert das ganze mit Heftpflasterstreifen. Die Reaktion benötigt als „Spätreaktion“ meist 24 Stunden zu ihrer vollen Entwicklung und zeigt mehrere Intensitätsabstufungen von einfacher Rötung angefangen bis zur Schwellung, Knötchen- und Blasenbildung und Ablösung der nekrotisierten Epidermis. Die angewendeten Konzentrationen dürfen nicht schon auf die Haut normaler Individuen reizend wirken; in besonderen Konzentrationstabellen sind die Daten für die meisten in Betracht kommenden Stoffe zusammengestellt (s. E. URBACH, S. 725—734 und K. SCHREINER im Lehrbuch von BERGER und HANSEN, S. 632f.).

b) Bei den cutanen Proben wird die Einwirkung des Antigens auf die Haut vermittelt α) durch Einreiben, β) durch Scarifikation und γ) durch intracutane Injektion.

α) Das Einreiben wird als expeditives, schmerzloses und relativ empfindliches Verfahren zur Feststellung der Tuberkulinüberempfindlichkeit bei Kindern benützt (MOROSCHE Salbenprobe). Für die spezifische Diagnose der Idiosynkrasien ist das bloße Einreiben minder geeignet, wird aber in verschiedenartiger Kombination mit Scarifikationen benützt, um den innigen Kontakt mit dem verletzten Hautgewebe zu sichern (s. sub β).

β) Die Scarifikationsprobe („scratch test“) wurde zuerst 1873 von BLACKLEY beim Heufieber verwendet, später von COLE, SCHLOSS, J. CH. WALKER auch zur Erkennung anderer Allergieformen herangezogen. Die Haut der Beugeseite des Vorderarmes, welche empfindlicher ist als andere Hautstellen, wird durch Abschaben oder durch Anlegung eines oder mehrerer paralleler, höchstens 0,5 cm langer, ganz seichter Schnitte mit einer Impfanzette verletzt. Die Hautpartien sollen vorher mit Alkohol und Äther gereinigt werden und müssen wieder trocken sein, bevor man die Kratz- bzw. Schnittwunden setzt. Die Verletzungen dürfen nicht bluten. Als Instrumente (Reinigung mit Alkohol!) kann man die Lanzetten, die man für die Kuhpockenimpfung braucht, den PIRQUETSCHEN Hautbohrer oder (für die Schnitttechnik) besondere Skalpells verwenden. Führt man gleichzeitig mehrere Reaktionen aus, so müssen die Hautstellen mindestens 1,5 cm, besser 2,5—3 cm voneinander abstehen. Auf jede der Inokulationsstellen bringt man mit Hilfe kleiner, schmaler, oben abgerundeter Spatel eine kleine Menge n/20 bis n/10 Natronlauge und auf die so benetzte Scarifikation etwas von der zu prüfenden Substanz in Pulverform; durch sanftes Reiben mit dem Spatel sucht man Lösung und Resorption zu befördern. Natürlich muß für jeden Stoff ein besonderer, sorgfältigster gereinigter Spatel verwendet werden; KOLMER empfiehlt kleine, zahnstocherartige, geglättete Spatel aus Holz, die man nach dem Gebrauche einfach fortwirft. Manche Stoffe müssen vor Anstellung der Probe durch Extraktion in flüssige Form gebracht werden, wie z. B. Tierhaare oder Vogelfedern, da sie sich sonst nicht oder nicht rasch genug lösen würden; andere stehen von Haus aus in flüssiger Form zur Verfügung und werden schon deshalb nicht erst in trockene Pulver umgewandelt, weil sie oft nicht in konzentriertem, sondern nur in verdünntem Zustande appliziert werden dürfen. Solche flüssige Allergene werden direkt auf die scarifizierte Haut gebracht und eingerieben. Stets soll bei demselben Individuum mindestens eine Kontrolle angelegt werden, die darin besteht, daß man eine Hautstelle genau so behandelt wie die auf ihren allergischen Zustand zu prüfenden, nur mit dem Unterschied, daß man kein Allergen einwirken läßt; diese Kontrolle soll also über den Effekt des Traumas (Scarifizieren, Einreiben) und der n/10 Natronlauge belehren. Nach einer halben Stunde wird die Testsubstanz weggewaschen und das Resultat der Probe festgestellt. Längeres Liegenlassen des auslösenden Stoffes ist unnötig, für den Patienten unbequem und bei hochgradiger Proteinüberempfindlichkeit auch nicht ungefährlich, da infolge der Resorption größerer Allergenmengen auch schwere Allgemeinerscheinungen (Asthma, Schock) eintreten können (ROCHER und SCHIFF, KOLMER, PASTEUR VALLEY-RADOT und HAGUENAU); aus letzterem Grunde empfiehlt es sich auch bei Pferdeasthma und starker Empfindlichkeit gegen Eiereiweiß die Reaktion zunächst mit 100fachen und höheren Verdünnungen von Pferdeserum oder Eiklar anzustellen und erst für den Fall eines negativen Ergebnisses stärkere Konzentrationen des Ausgangsmaterials zu benutzen.

Die Reaktion verläuft, wenn es sich um Substanzen handelt, welche typische, idiosynkrasische Anfälle auslösen, als „Immediatreaktion“; sie setzt schon nach 5—15 Minuten ein, ist nach 30 Minuten maximal ausgebildet und blaßt dann rasch wieder ab; ein zwei-

Grundlegend ist hier das klassische Werk von THOMAS LEWIS „The blood vessels of the human skin and their responses“ (London 1927). Eine erschöpfende Darstellung des Themas hat GROËR (ABDERHALDENSCHES Handbuch, Abt. XIII, Teil 2, Heft 3) unter dem Titel „Die Dermoreaktionen“ geliefert. Als erste Einführungen genügen auch A. HECHT „Die Haut als Testobjekt“ (Spinger 1925) und für eine eingehendere, aber einseitigere Orientierung W. JADASSOHN „Die Immunbiologie der Haut“ (Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, 2. Band. Springer 1932).

oder mehrstündiges Persistieren ist relativ selten. Verschiedene Allergene geben verschiedene Reaktionen und derselbe Stoff wirkt auch in identischer Konzentration bei verschiedenen Idiosynkrasikern nicht ganz gleichartig. Nach WALKER kann man 4 Grade bzw. Typen des positiven Resultates unterscheiden: 1. einen die Skarifikation umgebenden weißen, erhabenen, urticariaartigen Wall, der bei besonders intensiver Reaktion Ausläufer in die Umgebung („Pseudopodien“) entsendet und von einem roten Hof umgeben ist; 2. eine urticarielle (quaddelartige) Schwellung von geringerem Durchmesser mit breiterem (1 bis 2 cm) roten erythematösen Hof; 3. eine ausgedehntere Rötung, in deren Zentrum die quaddelartige Elevation fehlt oder nur minimal entwickelt ist, und 4. kleine Rötungen, die nur 0,5 cm oder weniger im Durchmesser halten und als „zweifelhaft“ zu bewerten sind. Die Scarifikationsprobe wird hinsichtlich ihrer Verlässlichkeit und praktischen Brauchbarkeit verschieden beurteilt; K. HANSEN wirft ihr vor, daß sie keine exakte Dosierung des Allergens gestattet und, wenn zahlreiche Allergene geprüft werden sollen, unbequem ist und wendet sie daher nur sehr selten an.

γ) Die *Intracutanprobe* wird am Rücken, an der Außenseite des Oberarmes oder besser an der Beugeseite des Vorderarmes so ausgeführt, daß man mit einer guten, 1 ccm fassenden Spritze (Tuberkulinspritze), die mit einer feinen, scharfen Kanüle armiert und in Zehntel- oder Hundertel-Kubikzentimeter eingeteilt ist, 0,02—0,05 ccm einer Lösung des betreffenden Stoffes *intracutan* (nicht *subcutan*!) injiziert. Wird die Einspritzung in der richtigen Weise gemacht, so muß sich während derselben eine kleine weiße Quaddel bilden, andernfalls befindet sich die Spitze der Kanüle in einer zu tiefen Hautschicht. Zur Kontrollinjektion verwendet man die Flüssigkeit, in der das Allergen gelöst wurde (0,9% Kochsalzlösung, Kochsalzlösung mit Zusatz von 0,2—0,3%iger Trikesolsodalösung od. dgl.); diese Kontrolle soll negativ ausfallen, kann aber bei starker mechanischer Hautreizbarkeit auch positiv scheinen, und die Allergenreaktionen müssen dann die Kontrollreaktion an Intensität deutlich übertreffen, um in spezifisch-diagnostischem Sinne verwertet werden zu dürfen. Spezifisch positive Reaktionen sind fast immer „*Immediatreaktionen*“, zeigen sich also schon nach wenigen Minuten und sehen den positiven Scarifikationsproben ähnlich; nur ist die zentrale Quaddel stärker ausgeprägt, kann einen Durchmesser von 2—3 cm erreichen und ist häufiger mit pseudopodienartigen Fortsätzen versehen. Die Reaktionen schwinden in der Regel schon in einer halben Stunde; nur wenn sie besonders intensiv sind und mit ausgedehnten Schwellungen einhergehen, erfordert die völlige Rückbildung mehrere Stunden. *Spätreaktionen*, die sich entweder im Anschluß an sofortige Reaktionen oder ohne ein solches Vorläuferstadium selbständig entwickeln, kommen nach dem Zeugnis erfahrener Spezialisten vor, sind aber sehr selten, wenn man von den ekzematogenen Stoffen absieht, für welche aber der epicutane Test in Form der Lämpchenprobe angewendet wird (s. S. 385). Die Reaktionen nach Allergenen mikrobieller Provenienz (Tuberkulin, Mallein, Abortin, Trichophytin) treten zwar nach intracutanen Injektionen oder Scarifikationsproben als regelmäßige Phänomene auf, gehören aber nicht zu den idiosynkrasischen Reaktionen.

Die Scarifikationsmethode ist weniger empfindlich als die Intracutanprobe, welche sehr oft noch deutliche und spezifische Ausschläge gibt, wo das erstgenannte Verfahren versagt (BLACKFAN, BROWN, RACKEMANN, ESKUCHEN u. a.). Die Intracutanprobe gestattet ferner zweifellos eine genauere Dosierung der Allergene und eignet sich daher besser für exakte quantitative Auswertungen; dagegen ist die Gefahr größer, daß Allergene in die Zirkulation gelangt, sei es durch Resorption oder durch zufällige Injektion in ein kleines Gefäß, und daß auf diese Weise idiosynkrasische Symptome oder schockartige Anfälle ausgelöst werden, die sehr bedrohlich verlaufen können. Ob die Scarifikationsmethode das, was ihr an Empfindlichkeit abgeht, durch einen höheren Grad von Spezifität ersetzt, wie das bei vielen immunologischen Reaktionen der Fall ist, wird in der Fachliteratur nicht gleichsinnig beantwortet. Wenn auch die Indikationen für die Anwendung der beiden Verfahren zum Teile verschieden beurteilt werden, so herrscht doch in dem Punkte Übereinstimmung, daß man beim Verdacht auf eine besonders hochgradige Allergie zunächst mit der Scarifikationsmethode prüfen und im Falle einer sehr intensiven Reaktion auf den Intracutanest ganz verzichten oder denselben nur mit sehr stark verdünnten Lösungen (1:100000, wenn die cutane Vorprobe schon bei 1:100 hochpositiv ausgefallen war) vornehmen soll. Es ist übrigens zu betonen, daß beim Intracutanest nicht nur die Verdünnung des Allergens in Betracht kommt, sondern auch die absolute Menge der injizierten Verdünnung. Es empfiehlt sich, für unerwartete Schockreaktionen Adrenalin oder ähnlich wirkende Medikamente bereitzuhalten, welche intravenös injiziert werden müssen, ferner, wenn kardiales Asthma oder Vasomotorenkollaps im Vordergrunde stehen, Strophanthin, Vorsichtsmaßregeln, welche schon R. A. COOKE 1922 als notwendig bezeichnet hat.

δ) Der PRAUSNITZ-KÜSTNERSche Übertragungsversuch. Er verlegt die Reaktion in den Organismus eines gesunden Individuums und kann daher angewendet werden, wenn man die Auslösung einer Reaktion beim idiosynkrasischen Patienten für zu gefährlich hält, z. B. bei hochgradig allergischen Kindern unter 10 Jahren (K. JAFFÉ). Durch den Übertragungsversuch kann man auch zuweilen entscheiden, ob eine anscheinend positive

Reaktion, die man durch Scarifikation oder Intracutaninjektion erzielt hatte, spezifisch oder unspezifisch war (E. URBACH).

Extrakte, welche sich für die cutane Diagnostik der Idiosynkrasien eignen, werden von mehreren Fabriken hergestellt und im Handel abgegeben. Es seien hier angeführt: die Fabrik pharm. Präparate GmbH. von Dr. RICHARD WEISS, Berlin, Luisenstraße 51; die sächsischen Serumwerke in Dresden; das Schweiz. Serum- und Impfinstitut in Bern; die I.G. Farbenindustrie, welche speziell die I.G. Helisen-Pollenextrakte unter Aufsicht von Prof. HANSEN erzeugt; die LEDERLE-Laboratories, Inc. 30. Rockefeller Plaza, New-York, N. Y.; Squibb and Sons, New-York; PARKE, DAVIS and Cie., London W 1, Beak-Street 50/54; „Zyma“, Schweiz, Nyon.

Viele Spezialisten ziehen es vor, die Extrakte selbst herzustellen, weil sie dann sicher sind, daß die Wirksamkeit der Testpräparate noch nicht durch längere Aufbewahrung vermindert oder aufgehoben wurde, und weil die Handelsprodukte auch nicht alle Möglichkeiten erschöpfen; „Hausstaub“ kann z. B. sehr verschieden zusammengesetzt sein und es ist daher möglich, daß ein bestimmter Idiosynkrasiker nur auf einen Extrakt aus *seinem* Wohnungsstaub allergisch reagiert. Vorschriften für die Bereitung von Allergenextrakten findet man bei E. URBACH (S. 262—271), W. BERGER und K. HANSEN (S. 256 f.), K. JAFFÉ (S. 148—150), A. COCA und E. L. MILFORD u. a.; sie können wegen Raumangel hier nicht wiedergegeben werden. Praktische Ärzte oder Krankenanstalten, welche nur gelegentlich in die Lage kommen spezifisch-ätiologische Diagnosen zu stellen, werden es ohnehin bequemer und in Anbetracht der beschränkten Haltbarkeit der Extrakte sogar billiger finden, ihre Testpräparate von verlässlichen Firmen zu beziehen.

Die Hautreaktionen werden verwendet: 1. um die vom Patienten geäußerten oder die aus Beobachtung und Anamnese erfließenden Vermutungen über die Natur der auslösenden Substanz zu verifizieren und 2. um diese Substanz in Fällen zu ermitteln, in denen keine oder nur ganz vage Anhaltspunkte über ihre Beschaffenheit vorliegen. Die erstgenannte Aufgabe ist naturgemäß leichter zu lösen; die zweite erfordert oft die Ausführung einer sehr großen Anzahl von Probereaktionen mit den verschiedensten als Allergene in Betracht kommenden Substanzen, die in geeigneter Form (als Pulver oder als Lösungen) zur Verfügung stehen müssen.

Da die Liste der auslösenden Stoffe, selbst wenn man bloß die in der Kasuistik öfter vertretenen Substanzen berücksichtigt, sehr reichhaltig ist (eine Tabelle der für Intracutaninjektionen in Betracht kommenden Extrakte in dem Werk von W. BERGER und K. HANSEN umfaßt 54 Positionen und K. JAFFÉ bringt eine Zusammenstellung von 116 verschiedenen tierischen und pflanzlichen Nahrungsmitteln, welche Ekzeme hervorrufen können), verfiel man auf den Gedanken, mehrere Stoffe bzw. Extrakte miteinander zu vermischen und die Empfindlichkeit der Patienten zunächst mit den Gemischen abzutasten; fällt die Probe mit einem Gemisch („Gruppenextrakt“) negativ aus, so wären die Komponenten desselben als reaktionsauslösende Stoffe auszuschließen, andernfalls Proben mit den entsprechenden monovalenten Extrakten anzusetzen, um die ätiologische Diagnose auf eine einzige Substanz einzuengen. Die ursprünglich kleine Zahl der „Gruppen“ ist aber allmählich erheblich gestiegen; bei HANSEN (s. BERGER und HANSEN, S. 252) sind es schon 21. Andererseits kann man wohl die Gruppen nicht zu groß machen, d. h. aus zu vielen verschiedenen Extrakten bestehen lassen, da sonst die Auflösung einer positiven Gruppenreaktion in die einzelnen Faktoren zu zeitraubend wäre und den Zweck des Verfahrens zum Teil illusorisch machen würde. Vor allem aber hat es sich gezeigt, daß die theoretische Grundlage nicht ganz zuverlässig ist, indem beispielsweise bei der Detaillierung einer positiven Gruppenreaktion kein positiver Einzeltest gefunden wird, oder umgekehrt ein positiver Einzeltest mit einem Extrakt erzielt wird, welcher in einem negativ wirkenden Gemisch enthalten ist (FRUGONI und ANCONA, BERGER und HANSEN u. a.). Zudem bedeutet es eine starke Beanspruchung des Patienten, wenn man nach dem Vorgange von K. HANSEN (l. c., S. 251) auf der Rückenhaut eine „Generalprobe“ mit 21 Gruppenextrakten und 2 Kontrollösungen, die alle intracutan injiziert werden, vornimmt, und im Falle eines positiven oder zweifelhaften Ergebnisses noch weitere Intracutaninjektionen mit monovalenten Testpräparaten folgen läßt. Man sollte jedenfalls zu diesem Verfahren nur im Notfall Zuflucht nehmen und vorher trachten, durch Anamnese, Beobachtung, Änderung der Diät, der Wohnverhältnisse usw. die Substanzgruppe zu ermitteln, in welcher der auslösende Stoff zu suchen ist.

Mit Hilfe der Hautreaktionen lassen sich die auslösenden Substanzen zwar nicht immer, aber doch in einem erheblichen Prozentsatz jener Erkrankungen feststellen, bei welchen der allergische Charakter auf Grund der sonstigen Sachlage als gesichert oder als sehr wahrscheinlich gelten darf. K. HANSEN (s. BERGER und HANSEN) möchte sogar der negativen Reaktion einen gewissen (ausschließenden) Wert zuerkennen, falls man nur genügend viele und reichlich variierte Antigene verwendet, die Methodik gleichmäßig gestaltet und die Reaktionsfolgen kritisch beurteilt; unter solchen Bedingungen gestatte es die negative Hautreaktion, „die Antigenätiologie des in Frage stehenden Symptoms abzulehnen“. Nach den Beobachtungen erfahrener Spezialisten liegt aber die Sache so, daß negative Hautreak-

tionen auch bei zweifellos allergischen bzw. idiosynkrasischen Zuständen vorkommen. Es werden sogar bestimmte Faktoren namhaft gemacht, von welchen das Verhältnis der einwandfrei positiven zu den negativen Ergebnissen abhängt:

1. Die Form der Idiosynkrasie. Im allgemeinen ist der auslösende Stoff bei den Allergien des Respirationstraktes leicht bestimmbar. Das gilt besonders für das Heufieber, bei welchem die Quote der positiven Reaktionen mit 90—100% angegeben wird (W. BERGER und K. HANSEN, K. JAFFÉ, KALLOS und KALLOS-DEFFNER u. a.). Bei den gastrointestinalen und merkwürdigerweise auch bei den auf die Haut beschränkten Formen (Urticaria, QUINCKESCHE Ödeme, Erytheme usw.) versagt die Ermittlung der auslösenden Substanz durch Hautreaktionen häufiger.

2. Die Intensität der bestehenden spezifischen Empfindlichkeit. Je hochgradiger dieselbe ist, je schwerer also die Anfälle, desto öfter und desto stärker reagiert die Haut auf die Insertion des auslösenden Stoffes. Doch ist dieser Parallelismus nicht durchgängig: leichte idiosynkrasische Störungen können mit starker, schwere Symptome mit geringer spezifischer Reaktionsfähigkeit der Haut einhergehen (K. ESKUCHEN).

3. Das Alter, in welchem die Idiosynkrasie manifest wird. Personen, bei denen sich die Allergie bald nach der Geburt oder in den ersten Lebensjahren eingestellt hat, geben in höherem Prozentsatz Hautreaktionen als Individuen, bei welchen die krankhaften Störungen erst in höherem Alter manifest wurden.

4. Die Hautstelle, an welcher die Testung vorgenommen wird. Die Haut des Rückens ist empfindlicher und reagiert mit größeren Quaddeln als die Haut der oberen Extremitäten und im Bereiche der oberen Extremitäten reagieren die Beugeseiten stärker als die Streckseiten (WERNER SCHMIDT, ALEXANDER und McCONNELL u. a.). Solche Differenzen sind aus der Lehre von der experimentellen lokalen Anaphylaxie des Kaninchens längst bekannt. Bei der diagnostischen Verwendung der Intracutanreaktionen müssen derartige regionale Unterschiede berücksichtigt werden, besonders wenn zahlreiche Proben ausgeführt und aus dem Vergleich der Reaktionsstärke Schlüsse gezogen werden.

5. Die momentane Verfassung des Individuums, bei welchem die Reaktionen angestellt werden. Idiosynkrasien können sich rückbilden und neu entstehen, nicht selten auch derart, daß sich zu einer bereits vorhandenen Allergie andere mit verschiedener Spezifität hinzugesellen; dementsprechend sind auch die Hautreaktionen eines und desselben Menschen nicht absolut beständig, wenn sie sich einmal herausgebildet haben, sondern bis zu einem gewissen Grade veränderlich. Es kann sich also ereignen, daß die Hautreaktion auf ein bestimmtes Allergen allmählich negativ wird und daß sich eine positive Reaktionsfähigkeit für ein anderes, vom ersten ganz verschiedenes Allergen entwickelt (DEKKER, KARRENBURG, WERNER SCHMIDT u. a.). Ein solcher „Austausch“ vollzieht sich nach den vorliegenden Beobachtungen innerhalb eines längeren (mehrjährigen) Zeitraumes. Handelt es sich aber um nahe verwandte Allergene, so kann der Wechsel der Spezifität oder die Anlagerung neuer Spezifitäten an bereits vorhandene in kürzerer Zeit erfolgen, wie dies für Heufieberkandidaten wiederholt festgestellt wurde (E. W. PHILLIPS, WERNER SCHMIDT u. a.). Positive Hautreaktionen können auch temporär negativ werden, wenn die betreffende Person gerade einen heftigen Anfall durchgemacht hat und infolgedessen für einige Zeit desensibilisiert ist. Störungen im endokrinen System, Stoffwechselprozesse, Veränderungen im Ionenhaushalt (speziell starke Zufuhr von Ca-Ionen, aber auch Einnehmen von Jod- oder Bromsalzen) können die Reaktionsfähigkeit der Haut bzw. den spezifisch-allergischen Zustand derselben herabsetzen, aber auch steigern und unter Umständen sogar die Spezifität der Hautreaktionen verschleiern oder aufheben. Daß die Reaktionsstärke ohne erkennbare Ursache und innerhalb von Tagen oder wenigen Wochen schwanken kann, auch wenn die intracutane Testung unter völlig gleichen Bedingungen vorgenommen bzw. wiederholt wird, ist zwar behauptet, aber nicht oder nur mit wesentlichen Einschränkungen bestätigt worden (WERNER SCHMIDT); wenn die Reaktionen schon nach Ablauf einer kurzen Frist nicht mehr in der ursprünglichen Form und Intensität reproduzierbar wären, würde der diagnostische Wert der Hautproben vermindert und in an sich schwierigen Fällen sogar aufgehoben werden.

Gelingt also die Feststellung der auslösenden Substanz mit Hilfe der Hautreaktionen nicht, auch wenn man eine sehr große Zahl von Testpräparaten durchprobt und dabei speziell auf jene Stoffe Rücksicht nimmt, die unter den besonderen Verhältnissen des Falles in erster Linie verdächtig sind, so kann die Ursache liegen:

1. Darin, daß man trotz umfangreicher „Testierung“ den richtigen Stoff doch nicht angewendet hat.

2. Daß der Stoff, welcher im reinen Zustande eine positive Reaktion geben würde, im Testpräparat mit anderen gemischt und in dieser Kombination unwirksam ist. Beim Getreideasthma kann z. B. die Haut auf Weizenextrakt negativ, auf Gliadin oder Gluten positiv reagieren (FRUGONI und ANCONA).

3. Darin, daß die abnorme Reaktivität der Haut gerade zur Zeit der Untersuchung aus irgendeinem Grunde zeitweilig aufgehoben (ausgelöscht) ist, z. B. durch einen voraus-

gegangenen schweren Anfall, durch therapeutische Desensibilisierung, durch Inanition oder Kachexie, durch gleichzeitig bestehende Krankheiten (Masern, Scharlach, Lues, Typhus usw.), durch Klimawechsel. Oft wird durch solche Einflüsse nur die Reaktionsstärke reduziert; wenn aber dies in erheblicherem Ausmaß geschieht, kann der „eindeutig positive“ Charakter des Befundes verlorengehen.

4. Eine diagnostische Bewertung des Ergebnisses von Hautproben kann unmöglich werden, wenn beim Probanden eine allgemeine (nicht spezifische) Hyperreaktivität des Capillarsystems (Dermographie, Urticaria factitia) besteht, weil solche Personen schon auf die Injektion von NaCl-Lösung oder anderer Lösungsmittel für Allergene mit Quaddelbildung reagieren. Man kann sich zwar vor der Verwechslung solcher aspezifischer mit spezifischen Reaktionen durch die vorgeschriebenen Kontrollen schützen (s. S. 387), ist aber natürlich nicht in der Lage, die Technik der Hautproben derart zu modifizieren, daß die allgemeine Hyperreaktivität der Capillaren den Versuchsausfall nicht mehr beeinflußt.

5. Die Haut des Probanden reagiert zwar positiv, aber nur an einer ganz bestimmten, umschriebenen Stelle (fixe Arzneixantheme, lokalisierte ekzematöse Allergien).

6. Es besteht zwar eine spezifische, auf ein bestimmtes Allergen eingestellte Idiosynkrasie, aber die Haut ist am Sensibilisierungszustand nicht beteiligt, sondern nur jene Organe und Gewebe, welche sich am pathologischen Geschehen des Anfalls beteiligen. So kann die Intracutanreaktion bei gastrointestinalen Formen oder bei hämatogen ausgelöstem Asthma (Aspirinasthma z. B.) fehlen. Manchmal ist diese Dissoziation sekundär, indem die Hautreaktion im Laufe der Jahre erlischt, während sich die spezifische Empfindlichkeit des „Erfolgsorganes“ (z. B. in Form von paroxysmalem Bronchialasthma) erhält (K. JAFFÉ).

7. Die Haut des Probanden muß nicht gerade nur auf jene Substanz positiv reagieren, welche die typischen Anfälle auslöst (auf das gesuchte „kausale Agens“), sondern kann gegen mehrere, zuweilen recht zahlreiche Stoffe anderer Art empfindlich sein (polyspezifische oder polyvalente Allergie des Hautorgans). Manchmal ist die Polyspezifität der Hautreaktionen eines Individuums nur vorgetäuscht, indem es sich zwar um verschiedene Substanzen handelt, die aber einen Bestandteil oder eine chemische Gruppe miteinander gemein haben, welche den eigentlichen Wirkstoff darstellt. Oft liegt aber eine reelle Polyspezifität vor und in diesen Fällen sind unter den Allergenen, welche positive Reaktionen geben, auffallend häufig Extrakte aus Hautschuppen, speziell aus Menschenhautschuppen (STORM VAN LEEUWEN), Extrakte aus Tierhaaren und Vogelfedern, aus Wohnungstaub und anderen Staubarten (Stauballergene) vertreten. Die Erklärung liegt in dem Umstande, daß die Haut den verschiedensten sensibilisierenden Kontakten exponiert ist und daß sich die Sensibilisierung auf jenes Organ beschränken kann, welches mit einem bestimmten Stoff in direkte Berührung kommt; dazu kommt die — wenn auch nicht uneingeschränkte, aber doch im Prinzip vorhandene — konstitutionelle Sensibilisierungsbereitschaft des Idiosynkrasikers (vgl. hierzu S. 349). So ist es zu verstehen, daß W. BERGER unter 207 normalen Personen, deren Haut auf ihre Reaktionsfähigkeit gegen zahlreiche Allergene geprüft wurde, nur 44% fand, welche durchwegs negative Resultate lieferten, und daß K. BAAGÖE unter 121 Asthmatikern zwar 88 mit positiven Hautproben feststellte, daß aber nur 33 von diesen 88 Kranken eine klinische Idiosynkrasie gegen jene Stoffe zeigten, auf welche ihre Haut ausgesprochen positiv reagierte. Es ist klar, daß eine — vorgetäuschte oder tatsächlich vorhandene — polyspezifische Allergie der Haut die Ermittlung des „kausalen Agens“ erschweren muß, worunter der Kliniker nur jenen Stoff versteht, der bei einer besonderen Einverleibungsart (Inhalation, Ingestion) schwere, eine Behandlung erfordernde Symptome hervorruft. Das ideale Testobjekt für diesen Zweck wäre das jeweils reagierende Organ; sein Ersatz durch die Haut ist ein Notbehelf, dessen Unvollkommenheit man eben in Kauf nehmen muß, wenn man die Auslösung von Anfällen durch Proben, welche den natürlichen Auslösungsmechanismus nachahmen, vermeiden will.

Von der polyspezifischen Hautallergie sind jene Fälle abzutrennen, welche man als *polyspezifische Idiosynkrasien* (s. S. 353) bezeichnet und die dadurch charakterisiert sind, daß ein Individuum auf die Einverleibung von zwei oder mehr Substanzen mit Krankheitserscheinungen reagiert, wo also im Sinne des Klinikers zwei oder mehrere „kausale Agenzien“ in Betracht kommen. Auch solche Kombinationen kennt man in großer Zahl und man wird sich daher bei der Anstellung von Hautproben nicht ohne weiteres mit der ersten, unzweifelhaft positiven Reaktion begnügen, namentlich wenn schon die Krankengeschichte Anhaltspunkte für die Auslösbarkeit durch mehrere, voneinander verschiedene Stoffe liefert.

Lassen sich positive Hautproben mit zwei oder mehreren Testpräparaten erzielen, so empfiehlt es sich, jedes derselben auszutitrieren (quantitatives Verfahren mit fortschreitenden Verdünnungen, s. oben), um aus der Zahl der vorhandenen Hautallergien die vorherrschenden, d. h. am stärksten entwickelten herauszufinden. Damit ist jedoch nicht gesagt, daß man durch eine solche quantitative Auslese stets das erfährt, was man aus prophylaktischen und therapeutischen Gründen wissen will, nämlich die Substanz oder die Substanzen, die dem Idiosynkrasiker gefährlich werden können. Wie schon an anderer Stelle erwähnt wurde, ist eben die Haut als sensibilisierbares Organ von anderen Organen und Geweben

bis zu einem gewissen Grade unabhängig, und so, wie ein als „normal“ geltendes Individuum auf einen oder mehrere Stoffe mit positiven Hautreaktionen ansprechen kann, können auch beim Idiosynkrasiker mono- oder polyspezifische Empfindlichkeiten der Haut bestehen, welche mit dem den Kliniker interessierenden Leiden ätiologisch nichts zu tun haben. Menschen, welche nie von idiosynkrasischen Störungen („Allergosen“) befallen wurden, die aber mit einem oder mehreren Testpräparaten positive Hautreaktionen geben, wollen manche Autoren als „latente Allergiker“ auffassen bzw. so benennen; doch hat dies keinen rechten Sinn, wenn man nicht den Stoff nennt, für welchen dieser Name gelten soll, da sonst ein Idiosynkrasiker, der cutan auf verschiedene, seine Anfälle nicht provozierende Stoffe reagiert, als latent-manifester Allergiker bezeichnet werden müßte.

8. Daß disponierte Menschen durch Zerfallsprodukte der in ihren Luftwegen parasitierenden Bakterien sensibilisiert werden können und dann auf das schubweise Freiwerden solcher Stoffe allergisch, speziell asthmatisch reagieren, wird nicht bezweifelt. Hautproben mit Extrakten von Bakterien, die man aus dem Auswurf solcher Patienten züchtet, eignen sich aber im allgemeinen nicht besonders, um den Nachweis für diesen ätiologischen Zusammenhang zu erbringen, schon aus dem Grunde, weil auch normale Individuen auf kleine Mengen von Bakterienvaccinen positiv reagieren (J. EIMANN u. a.).

9. Die Hautproben können schließlich negativ ausfallen oder in anderer Art ihren eigentlichen Zweck verfehlen, weil die ärztliche Vermutung unrichtig ist, daß die beobachteten Störungen idiosynkrasischer (allergischer) Natur sind. So muß nicht jedes Bronchialasthma auf einer durch einen bestimmten Stoff auslösbaren Allergie des Respirationstraktes beruhen (W. BERGER in BERGER und HANSEN).

Prophylaxe und Therapie.

Prophylaxe und Therapie der Idiosynkrasien können im Prinzip ein doppeltes Ziel verfolgen, indem sie sich entweder gegen die abnorme Reaktivität selbst (gegen den idiosynkrasischen Zustand) oder nur gegen die Manifestationen desselben, gegen die idiosynkrasischen Anfälle richten. Von den vier hierdurch gegebenen Kombinationen (Prophylaxe der Reaktionsbereitschaft, Prophylaxe des Anfalles, Therapie der bestehenden Reaktionsbereitschaft, Therapie des in Entstehung begriffenen oder bereits vollausgeprägten Anfalles) scheidet aber die an erster Stelle genannte fast gänzlich aus; es ist in der Regel nicht möglich, die Entwicklung einer Idiosynkrasie durch Fernhaltung der sensibilisierenden Einflüsse zu verhüten. Selbst wenn man solche Maßnahmen auf Individuen beschränken wollte, welche nachweislich stark belastet sind, würde ihre Durchführbarkeit daran scheitern, daß die Spezifität im allgemeinen nicht vererbbar ist und daß man daher nicht im vorhinein weiß, vor welchen sensibilisierenden Kontakten ein disponiertes Individuum von Geburt an geschützt werden soll. Dazu kommt, daß ein und dieselbe Person gegen verschiedene Stoffe empfindlich werden kann, entweder in derselben Phase ihres Lebens oder im Laufe der Jahre, und daß sich eine bestimmte Allergie oft genug erst als Folge eines Berufes entwickelt, der dann nicht mehr oder nicht leicht gewechselt werden kann. Nur gegen die Entstehung gewerblicher Idiosynkrasien läßt sich insofern etwas unternehmen, daß man durch geeignete Schutzmaßnahmen die Einatmung asthmogener Staubarten vermindert oder ganz beseitigt, und daß man die direkte Berührung der Haut mit sensibilisierenden Stoffen möglichst einschränkt. Ferner kann man in Schulen, Versammlungslokalen, großen Wohnhäusern, die mit besonderen Ventilationseinrichtungen oder Klimaanlage ausgestattet sind, die zugeführte „Frischluft“ vor der Einleitung in die bewohnten Räume von Staub, besonders auch von organischem Staub befreien und Sorge tragen, daß die Staubentwicklung und Staubaufwirbelung in den Räumen selbst auf ein Minimum reduziert wird.

E. HANHART, der die Aufsummierung von Idiosynkrasien in den oberen Gesellschaftsklassen bekämpfen möchte, weil sie oft mit „Halt- und Instinktlosigkeit“ gepaart und dann „geradezu als Entartungszeichen zu werten sind“, befürwortet eugenische Aufklärungen, durch welche vor der Wahl von Ehepartnern gewarnt wird, welche mit Allergie-

bereitschaften zu stark belastet sind. Viel Erfolg darf man sich von solchen Bemühungen nicht versprechen, für welche die Frage der Erbllichkeit der idiosynkrasischen Disposition und ihres Zusammenhanges mit psychischen Minusvarianten viel zu wenig geklärt ist (s. S. 349).

Eine große Rolle spielen dagegen jene Verfahren, welche eine vollentwickelte idiosynkrasische Reaktionsbereitschaft zu beseitigen suchen; da hier die im Patienten liegende Ursache seiner Beschwerden eliminiert oder unwirksam gemacht werden soll, kann man von einer ätiologischen Therapie des allergischen Zustandes sprechen. Die in solcher Absicht angewendeten Methoden werden als „*Desensibilisierungen*“ bezeichnet, was insofern berechtigt erscheint, als die Aufhebung einer Empfindlichkeit gegen die Zufuhr bestimmter Stoffe angestrebt wird. Die Desensibilisierungen besitzen ihr tatsächliches Fundament in der häufig gemachten Beobachtung, daß ein besonders heftiger Anfall von einer mehr oder minder langen, in Ausnahmefällen sogar von einer dauernden Unempfindlichkeit gegen den auslösenden Stoff gefolgt wird, wobei früher positive Cutan- oder Ophthalmoreaktionen plötzlich oder allmählich negativ werden. Man hat demgemäß versucht, die unter natürlichen Bedingungen eintretende Desensibilisierung künstlich herbeizuführen, jedoch so, daß der schwere Anfall umgangen wird, indem man den auslösenden Stoff in einer möglichst ungefährlichen Art und in kleinen (unterschwellig) Dosen, aber doch in relativ großer Gesamtmenge einverleibt. Vom Beginn ihrer Entstehung bis auf die Jetztzeit erhielt diese Richtung theoretischen und praktischen Succurs durch den Ausbau der Lehre von der *experimentellen Antianaphylaxie*. So wie Anaphylaxie und Idiosynkrasie eng verwandte Erscheinungen sind, zeigten sich immer wieder Beziehungen und Identitäten zwischen den Faktoren, durch welche der anaphylaktische Zustand abgeschwächt oder annulliert werden kann, und den Bedingungen, an welche die therapeutische Desensibilisierung des Idiosynkrasikers gebunden ist. Hier wie dort war die Anwendung des schockauslösenden Agens, des spezifischen Antigens oder Allergens der gegebene und erfolgversprechende Weg, und es schien daher die Vorstellung gerechtfertigt, daß der Schwund der Reaktionsbereitschaft auf einer Absättigung oder Neutralisierung des anaphylaktischen Antikörpers (idiosynkrasischen Reagens) durch seinen immunologischen Partner beruht. Diese Auffassung erwies sich aber in Bereiche der Anaphylaxie als unzureichend, zum Teil schon für jene Fälle, in welchen die Zufuhr des spezifischen Antigens antianaphylaktisch wirkt, allgemein für jene große Schaar unspezifischer Agenzien, welche den anaphylaktischen Zustand antagonistisch beeinflussen. Auf diese Art entwickelten sich die unspezifischen Behandlungsmethoden der Idiosynkrasien, wobei so ziemlich alles übernommen wurde, was auch im Tierversuch antianaphylaktische Eigenschaften gezeigt haben sollte, oft genug ohne gewissenhafte Nachprüfung der gerade hier häufig sehr ungenauen und kritiklosen Angaben. Umgekehrt verlangen Fabriken, Ärzte usw., daß neue Mittel, von denen sie günstige Einflüsse auf idiosynkrasische Zustände gesehen haben wollen, im anaphylaktischen Experiment auf ihren antagonistischen Effekt untersucht werden, wobei zuweilen der Wunsch zum Vater des positiven Resultates wird, oder, wo das nicht möglich ist, das negative Ergebnis als bedeutungslos hingestellt wird, „weil ja doch keine völlige Identität zwischen Anaphylaxie und Idiosynkrasie bestehe“.

1. Die spezifische Desensibilisierung.

Voraussetzung ist definitionsgemäß die Kenntnis der auslösenden Substanz. Ist der Zustand polyspezifisch, so kann die Desensibilisierung mit einem „Hauptallergen“ die auslösende Wirkung der übrigen Allergene ebenfalls

abschwächen. Doch sind solche partiell unspezifische Desensibilisierungen polyspezifischer Idiosynkrasiker selten. In der Regel ist man genötigt, mit *allen Allergenen* zu behandeln, da sonst keine Heilung oder Abschwächung zu konstatieren ist.

Bei polyspezifischen Idiosynkrasien sind übrigens zwei Fälle zu unterscheiden: die auslösenden Allergene können entweder durchwegs dieselben klinischen Symptome hervorrufen z. B. Asthma bronchiale oder verschiedene Krankheitsbilder erzeugen, in dem eines etwa asthmatische Anfälle provoziert, ein anderes Urticaria, ein drittes ein gastrointestinales Syndrom. Sind die Allergene hinsichtlich ihrer pathologischen Auswirkungen verschieden, so hat der Arzt und wohl auch der Patient zu entscheiden, welche der Reaktionsbereitschaften in erster Linie oder überhaupt durch eine desensibilisierende Kur zu beseitigen wäre. Die spezifische Desensibilisierung hat keine absolute, sondern eine relative Indikation. Auch wenn die Reaktionen schweren Charakter haben, wird man von dieser Art der Behandlung absehen, wenn es sich um seltene und leicht vermeidbare Allergene handelt. Ich selbst reagierte auf Genuß von Himbeeren und Fischen mit den Erscheinungen eines Pyloruscarcinoms, auf Langusten mit schwerster Urticaria usw. und bin ohne spezifische Therapie mit einfacher Abstinenzprophylaxe ausgekommen.

Die Kenntnis der auslösenden Allergene verbürgt keineswegs den therapeutischen Erfolg. Beim Heufieber, für welches die spezifische Desensibilisierung zuerst von CURTIS, DUNBAR und WEICHARDT vorgeschlagen wurde, sind die Resultate noch immer am günstigsten, weniger gut beim Asthma (Heuasthma, Pferdeasthma, Asthma durch Inhalation von Hausstaub, von Schimmelpilzen) oder bei Nahrungsmittelallergien, am wenigsten befriedigend mit Rücksicht auf die Gesamtzahl der behandelten Fälle und den Grad der erzielten Toleranz beim idiosynkrasischen Ekzem.

Die spezifische Desensibilisierung ist häufig nur partiell und, wenn sie auch total ist, meist nur transitorisch. Das refraktäre Verhalten geht nach kürzerer oder längerer Zeit (Tagen, Wochen bis Monaten) wieder in die frühere Reaktionsbereitschaft über. Das ideale Behandlungsergebnis würde aber darin bestehen, das Rezidivieren der Idiosynkrasie, die „Resensibilisierung“ ein für alle Male unmöglich zu machen und Versuche an anaphylaktischen Meerschweinchen lassen die Hoffnung auf solche „Radikalheilungen“ als gerechtfertigt erscheinen. Auch beim Menschen ist es wiederholt gelungen, die abnorme Reaktivität definitiv zu beseitigen. Man kennt jedoch die Bedingungen nur wenig, unter welchen solche Ereignisse eintreten und ist daher nicht in der Lage, dem Patienten in dieser Richtung Zusicherungen zu geben. Die Erfahrung lehrt allerdings, daß der pathologische status quo rasch wieder hergestellt wird, wenn man die Behandlung sofort nach Erreichung einer an sich genügenden Desensibilisierung aussetzt; man setzt daher die Kur vielfach in Form von Einzeldosen mit längeren zwischengeschalteten Intervallen fort und wiederholt sie in entsprechendem Zeitabstand. Die Allergenextrakte sind jedoch meist eiweißhaltig und die anhaltende parenterale Einverleibung von artfremdem Eiweiß könnte den Organismus ebenso schädigen wie die Lokal- und Allgemeinreaktionen, welche sich auch bei vorsichtigem Vorgehen nicht ganz vermeiden lassen. Ein durch therapeutische Beharrlichkeit erzielter Dauererfolg kann übrigens auch vorgetäuscht sein, da sich die Idiosynkrasien spontan dauernd rückbilden können. Erreicht man durch spezifische Desensibilisierung keine lebenslängliche, sondern nur eine vorübergehende, aber immerhin länger währende Aufhebung des allergischen Zustandes, so kann das Verfahren auch als langfristige ätiologische Prophylaxe der Anfälle (im Hinblick auf den angestrebten Zweck) definiert werden.

Die spezifische Desensibilisierung wird bei den verschiedenen Formen der Idiosynkrasie in teilweise differenter Art ausgeführt. Einige der wichtigeren Verfahren sind im folgenden kurz angegeben.

I. Das *Heufieber* ist eine Saisonkrankheit. Im Hinblick auf den im voraus bekannten Termin des Beginnes der alljährlichen Anfälle und mit Rücksicht auf den oft nur vorübergehenden Erfolg der künstlichen Desensibilisierung wird die Behandlung in der Regel jedes Jahr eingeleitet bzw. wiederholt, und zwar wegen der großen Zahl der notwendigen Injektionen 3 Monate oder noch länger vor der kritischen Zeit. Auf die kontinuierliche Aufrechterhaltung des refraktären Zustandes verzichten viele Spezialisten, da die das ganze Jahr hindurch in kurzen Abständen (alle 2 Wochen) zu wiederholenden Injektionen („Aufrechterhaltungsdosen“) für den Patienten eine erhebliche Belästigung bedeuten würden und mit beträchtlichen Auslagen verbunden wären. Von mancher Seite wurde allerdings dieses Verfahren besonders warm empfohlen (D. HARLEY, P. KALLOS und L. KALLOS-DEFFNER) mit der Begründung, daß es öfter zur endgültigen Heilung führt als die Wiederholung eines Injektionsturnus vor der Heufieberzeit; gegen die unterschiedslose Anwendung der Methode bestehen indes doch manche Bedenken (s. S. 396). Besser motiviert ist der Vorschlag, in schweren (mit Asthma einhergehenden) Fällen mit einer Art „*Intensivkur*“ zu beginnen, die 1—2 Jahre ohne Unterbrechung durchgeführt wird und die sich zuweilen besser bewährt als die fakultative kurze Desensibilisierung vor Saisonausbruch.

Injiziert wird *subcutan*; intracutane, intramuskuläre oder gar intravenöse Injektionen sind, weil gefährlich, zu vermeiden. Die Injektionen sind vom Arzt auszuführen und dürfen nicht, wie das in England vielfach geschieht, dem Patienten überlassen werden, schon wegen der Schockgefahr, aber auch aus anderen, für jeden Arzt selbstverständlichen Gründen. Zur Injektion verwendet man Pollenextrakte, die man entweder aus dem Handel bezieht (s. S. 388) oder selbst hergestellt hat, was wohl nur dort möglich ist, wo Laboratorien zur Verfügung stehen. Für das Einsammeln der verschiedenen Pollenarten und die Zubereitung der Extrakte haben DUNBAR, NOON, FREEMAN, KOESSLER, WODERHOUSE, WALKER, COCA, COOKE und VAN DER VEER, D. HARLEY, K. JAFFÉ u. a. Vorschriften ausgearbeitet. Die gebrauchsfertigen Extrakte sind wässrige Lösungen von Pollensubstanzen, welche je nach der Beschaffenheit der Extraktionsflüssigkeit noch NaCl, geringe Mengen Alkali (NaOH oder NaHCO₃), zuweilen auch Alkohol (10—12%) und als konservierenden Zusatz häufig 0,4—0,5% Phenol oder 0,3% Trikresol enthalten. Es ist zweifellos nicht gleichgültig, welche Pollenarten für die Desensibilisierung benutzt werden. Wohl können Menschen, welche sich lange genug in der gleichen Gegend aufhalten, gegen viele Pollen der regionären Flora empfindlich werden, und es ist ferner anzunehmen, daß die Pollen mancher Pflanzen, besonders Graspollen untereinander immunbiologisch verwandt sind; unter solchen Umständen kann dann die Behandlung mit der lokal vorherrschenden Pollenart genügen, um die Allergie gegen die anderen, auf die Patienten des Bezirkes wirkenden Pollenarten mit zu beseitigen. So sind die Angaben von NOON, FREEMAN, HARLEY zu verstehen, daß die Pollen des Timothygrases (Phleum pratense) alle anderen Graspollen an „Hochwertigkeit für Hautprüfung und Behandlung“ übertreffen; das mag für England, auf welches sich die Erfahrungen der genannten Autoren beziehen, im allgemeinen zutreffen, konnte aber in anderen Ländern, in welchen das Timothygras nicht vorkommt oder in der pollenstäubenden Flora quantitativ zurücktritt, nicht bestätigt werden. Kann durch Hautproben oder auf Grund der Selbstbeobachtung des Heufieberkandidaten festgestellt werden, daß er nur auf eine einzige Pollenart reagiert, so ist jedenfalls ein *monovalentes*, aus dieser Pollenart hergestelltes Präparat am Platze, das, falls es nicht im Handel beschafft werden kann, ad hoc zubereitet oder bei einer verlässlichen Firma bestellt werden muß. Kann man dagegen überzeugt sein, daß der Patient gegen zwei oder mehrere Pollenarten sensibilisiert ist, so ist ein *polyvalentes Präparat* angezeigt, daß aus allen Pollenarten erzeugt wurde, gegen welche der Patient nachweislich allergisch ist (Intracutanproben); diese Methode ist namentlich dann zu empfehlen, wenn es sich um Pollenarten von botanisch nicht verwandten Pflanzen handelt, und begegnet überdies dem Einwand, daß neue zusätzliche Pollenallergien durch die Behandlung, die ja als parenterale Sensibilisierung wirken kann, erzeugt werden.

Es bedarf indes keiner besonderen Erklärung, daß die strenge Erfüllung der Forderungen der Spezifitätsgesetze selbst für den Spezialisten, der sich die notwendigen Extrakte selbst herstellen kann, unbequem ist, geschweige denn für den praktischen Arzt oder für den vielseitig beschäftigten Kliniker, die sich im Handel nicht immer die monovalenten oder polyvalenten Extrakte verschaffen können, welche auf den Sensibilisierungszustand ihrer Patienten scharf eingestellt sind. Zudem erfordert die Analyse des Sensibilisierungszustandes durch Hautproben, Anamnese usw. Zeit und Geduld, die man nicht immer aufzubringen vermag (Kassenpraxis!), so daß man geneigt, ja genötigt wird, einfach einen Fall von „Heufieber“ zu diagnostizieren und ohne Rücksicht auf die Spezifität der Allergie schematisch zu behandeln. Das sind wohl die hauptsächlichsten Gründe, warum sich folgende Verfahren in der Praxis in großem Umfange durchsetzen konnten:

a) Man behandelt auch polyspezifische Pollenallergien mit einem monovalenten Extrakt, welches aus derjenigen Pollenart gewonnen wird, gegen welche die hochgradigste Empfindlichkeit besteht, was man entweder durch quantitative Intracutanproben vor Einleitung der Kur feststellt, oder wie das von NOON, FREEMAN, D. HARLEY in England praktiziert wird — als eine für eine bestimmte Gegend gültige Regel betrachtet, welche eine fallweise Auswahl überflüssig macht (s. S. 394). Diese Methode wurde indes von versierten Spezialisten angefochten (STERLING, SCHEPPEGRELL, KOLMER u. a.). BERTON überzeigte sich in Columbia, daß die Behandlung mit *Artemisia elatior* bei Individuen, welche gegen *Artemisia trifida* empfindlich sind, keinen Erfolg hat; behandelte er Patienten, die auf beide Pollenarten reagierten, mit *Artemisia trifida*, so wurde nur die Cutanprobe für diese (homologen) Pollen negativ, während die Cutanreaktion auf *Artemisia elatior* unverändert blieb. Mit den streng spezifischen (mono- bzw. bivalenten) Präparaten wurden dagegen recht befriedigende Resultate (40,4% Desensibilisierungen) erzielt.

b) Es wird ein polyvalentes, aber seiner Zusammensetzung nach bekanntes Handelspräparat verwendet, welches außer einer oder mehreren Pollenarten, gegen welche der Kranke allergisch ist, auch andere enthält, welche nicht auslösend wirken bzw. keine Cutanreaktion geben.

c) Man behandelt alle Fälle mit ein und demselben käuflichen, polyvalenten Extrakt ohne vorherige Ermittlung der Spezifitätsverhältnisse durch Hautreaktionen. Die Pollenarten sollten so ausgewählt sein, daß sie zumindest die in dem betreffenden Lande häufigeren Heufiebererreger umfassen, was schon bei ausschließlicher Berücksichtigung der Graspollen eine ziemlich große Zahl ergibt; das „Helisen“ wird z. B. nach Angaben der Behringwerke aus 17 verschiedenen Graspollenarten erzeugt, welche für Mitteleuropa erfahrungsgemäß in Frage kommen können.

„Heufieber“ wird, wie schon der Name besagt, in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle durch Pollen von Gräsern ausgelöst. Allergien gegen Pollen von Bäumen und Sträuchern (Linde, Robinie, Jasmin, Haselnuß, Flieger, Hollunder usw.) sind viel seltener und erfordern, sobald die Ätiologie klar gestellt ist, jedenfalls eine monospezifische Desensibilisierung, wenn sich der Patient nicht einfach durch Vermeidung der Schädlichkeit schützen kann und die Erscheinungen ernst genug sind.

In Anbetracht des Umstandes, daß käufliche Extrakte ausgedehnte Anwendung finden, daß verschiedene Extraktionsverfahren benützt werden und daß selbst bei derselben Art von Extrahierung verschiedene Mengen von aktiver Pollensubstanz in Lösung gehen können, wäre es erwünscht, den Gehalt eines jeden Extraktes an biologisch aktivem Pollenallergen bestimmen zu können. COOKE und VAN DER VEER schlugen vor, den N der Extrakte nach KJELDAHL festzustellen und danach 5 Extraktstärken (mit 0,01, 0,1, 0,5, 1,0 und 10 mg N je 100 ccm) zu unterscheiden. In England verwendet man die Einheit nach NOON: Aus 1 g Trockensubstanz von Timothygraspollen wird 1 ccm Extrakt gewonnen, welcher 1 Million Einheiten entspricht; eine Einheit ist somit in 1 ccm der millionfachen Verdünnung dieses Stammextraktes vorhanden. Man könnte den Begriff der Noonschen Einheit auch auf andere monospezifische Extrakte übertragen, müßte sich aber dann klar machen, daß er dann eine andere dynamische Bedeutung haben kann, da sich die verschiedenen Pollenarten durch ihre biologische Aktivität unterscheiden, gleichgültig ob man darunter die Intensität der sensibilisierenden oder der auslösenden Wirkung verstehen will. Für polyvalente Extrakte ist diese Maßeinheit überhaupt nicht brauchbar und wurde auch nur unter der Voraussetzung einer allgemein monospezifischen Behandlung (s. S. 394) geschaffen. Bei diesen Bestrebungen, die biologische Aktivität der Pollenallergene zu messen, wurde die Tatsache nicht immer in gebührendem Ausmaße berücksichtigt, daß man mit diesem Ausdruck nichts Absolutes, sondern eine Relativität bezeichnet, die keineswegs nur von der Qualität und der Quantität löslicher Pollensubstanz bestimmt, sondern auch und zwar wesentlich von der Empfindlichkeit des zu behandelnden Heufieberkandidaten. Diese Sensibilität kann bei gleicher Spezifität alle Abstufungen zeigen, so daß eine Dosis die vom Patienten A reaktionslos vertragen wird, beim Patienten B schwerste, ja bedrohliche Erscheinungen hervorruft.

Über den Grad der Allergie wird der Arzt durch die Ergebnisse der Intracutanreaktionen mit steigenden Konzentrationen des therapeutisch anzuwendenden Präparates belehrt und es gilt als Regel, die Behandlung mit 0,1 ccm jener Konzentration zu beginnen, welche für die Auslösung einer positiven Cutanreaktion gerade noch unerschwellig ist. Für einen Behandlungszyklus sind meist 50—60 Injektionen erforderlich, die man in 2—3tägigen Pausen aufeinanderfolgen läßt, wobei aber immer zugewartet werden muß, bis die lokale Wirkung der vorausgehenden Injektion verschwunden ist. Wird eine Dosis ohne Allgemeinreaktion vertragen, so kann man die nächste mit 20%, bei sehr empfindlichen Patienten mit 10—15% höher bemessen; andernfalls wird die gleiche Dosis wiederholt oder, falls die Allgemeinreaktion den Charakter eines Schocks gezeigt hatte, auf eine niedrigere zurückgegriffen. Die zu injizierenden Konzentrationen werden durch Verdünnen hergestellt oder

injektionsfertig geliefert; die Dosis (das Volum), welches von einer bestimmten Verdünnung injiziert werden soll, z. B. 0,4 ccm einer 100fachen Verdünnung, mißt man durch Aufziehen mit einer kalibrierten Injektionsspritze ab. Die Spritzen müssen steril sein; unsichere, aber bequeme Sterilisationsverfahren (Einlegen der nicht ausgekochten Spritzen in Alkohol oder dgl.) können Unheil stiften. Auch bei vorsichtiger Steigerung der Dosen erreicht man durch eine derartige Kur eine Toleranz gegen das 5000fache Multiplum der Anfangsdosis und kann nun entweder aussetzen oder in 2—4wöchigen Intervallen die erreichte Höchstdosis als „Aufrechterhaltungsdosis“ (s. S. 394) wiederholen.

Als typische oder Standardbehandlung mit „Helisen“ empfiehlt K. HANSEN folgendes Schema:

1. März 0,05	} ccm Helisen 1:1000	19. April 0,1	} ccm Helisen 1:10
4. März 0,1		23. April 0,2	
7. März 0,2		27. April 0,35	
10. März 0,3		1. Mai 0,5	
14. März 0,45		5. Mai 0,7	
18. März 0,6		10. Mai 0,9	
21. März 0,8	} ccm Helisen 1:100	14. Mai 0,1	} ccm Helisen 1:2
26. März 0,1		18. Mai 0,2	
29. März 0,2		22. Mai 0,3	
3. April 0,35		29. Mai 0,4	
7. April 0,5		7. Juni 0,5	
11. April 0,7		17. Juni 0,5	
15. April 0,9		27. Juni 0,5	

Behandlungsschemata wurden auch von anderen Autoren angegeben, so von WALKER, KOLMER, A. A. THOMMEN, W. W. DUKE, A. BROWN, D. HARLEY (von diesem auch speziell für Selbstbehandlung) u. a. Sie unterscheiden sich voneinander in zahlreichen Punkten (Gesamtdauer der Behandlung, Intervalle zwischen den Injektionen, Abstand des Beginnes der Behandlung vom Eintritt der Heufiebersaison, Wahl der Extrakte usw.), was zum Teil auch durch den Zweck bedingt ist, dem die vorgeschlagene Methode genügen will. Soll der Schutz gerade nur über eine bevorstehende Periode der Gräserblüte hinweghelfen und die folgende Resensibilisierung in Kauf genommen werden, so wird man anders vorgehen als wenn man die Resensibilisierung vermeiden und eine definitive Heilung (Dauerdesensibilisierung) erreichen will. Auch können die besonderen Umstände des Falles dazu zwingen, von einem angenommenen und bewährten Einheitsverfahren abzugehen. Wenn man z. B. Kinder spezifisch behandeln will, was allerdings als gewagt gilt, müssen Anfangsdosen, Intervalle und Enddosen jedenfalls entsprechend geändert werden. Ferner kann sich der Patient erst kurz vor der Heufiebersaison zur Behandlung stellen, so daß eine Zusammendrängung der desensibilisierenden Zufuhr von Pollenallergen auf einen kürzeren Zeitraum erwünscht erscheint; auch aus anderen Gründen kann eine über Monate hinziehende Therapie für den Kranken untragbar werden, so daß Kürzungen der Behandlungsdauer vorgenommen werden müssen. Es liegen übrigens Beobachtungen vor, daß solche „Schnelldesensibilisierungen“ manchmal bessere Resultate geben als die üblichen protrahierten Methoden (FREEMAN, K. HANSEN); aber sie steigern naturgemäß auch die Gefahren. Ein Extrem stellt in dieser Hinsicht die „Rush-Desensitization“ (J. FREEMAN, 1930) dar, bei welcher die Pollenextrakte alle $1\frac{1}{2}$ —2 Stunden durch 14 Stunden täglich eingespritzt werden, so daß für die ganze Behandlung nur 2—5 Tage nötig sind; FREEMAN selbst sagt, daß sich der Patient zu diesem Zweck in ein Spital begeben und dort unter ständiger Bewachung bleiben muß, aber A. A. THOMMEN mißbilligt auch bei Einhaltung dieser Vorsichtsmaßregeln eine Therapie, welche das Leben des Idiosynkrasikers ohne zwingende Notwendigkeit aufs Spiel setzt.

Wird die Desensibilisierung nicht in der eben beschriebenen Art forciert, sondern allmählich innerhalb einer hinreichend langen Zeit durchgeführt, so lassen sich schwere Allgemeinreaktionen in der Regel vermeiden. Man hat aber stets darauf zu achten, daß man subcutan und nicht etwa zufällig in eine kleine Hautvene injiziert; gefährlich ist es ferner, das Präparat während einer Behandlung zu wechseln, da der Patient auf das neue Pollenpräparat weit stärker reagieren kann als auf das bisher verwendete. Von den Allgemeinreaktionen sind besonders jene mit ausgesprochen schockartigem Charakter zu fürchten und gerade diese können, wenn auch nur selten, auftreten, ohne daß irgendein Fehler in Frage kommt. Es wird empfohlen, in solchen Fällen die weitere Aufnahme von Allergen in die Zirkulation zu verhindern (sofortiges Abbinden des Armes oberhalb der Injektionsstelle und späteres langsames Lockern der Staubinde) und subcutan oder intramuskulär 1 mg Adrenalin zu injizieren; bei drohender Atemlähmung ist Lobelin, wenn Symptome von akuter Herzdilatation auftreten, Strophantin (1 mg intravenös) angezeigt. Vielfach hat man dem Atropin den Vorzug vor dem Adrenalin bei der medikamentösen Bekämpfung

des Schocks einräumen wollen; M. WALZER und A. A. THOMMEN teilen diese Ansicht nicht, weil das Atropin im kritischen Moment nicht rasch genug wirkt und weil es bei unmittelbarer Gefahr leicht überdosiert wird.

Andere Arten der Zufuhr von Pollenallergen zwecks spezifischer Desensibilisierung (Applikation von versprayedem Pollenextrakt auf die Nasenschleimhaut, Behandlung der Nasenschleimhaut mit pollenhaltigen Salben, Verabreichung steigender Dosen von Pollen, Pollenextrakten, Pollenpeptonen per os) wurden wiederholt versucht, aber stets wieder fallen gelassen, zum Teil wegen der therapeutischen Mißerfolge, zum Teil weil sie kein Urteil erlauben, wieviel von dem zugeführten Pollenallergen resorbiert wird.

1939 äußerte sich D. HARLEY über die Erfolge der spezifischen Therapie des Heufiebers wie folgt: „Die spezifische Desensibilisierung ist zweifellos die wirksamste und am besten durchführbare Behandlungsmethode, die wir zur Zeit besitzen“. Diese Aussage ist jedoch insofern einzuschränken als exakte ziffermäßige Angaben über die erzielten Resultate nicht gemacht werden können. Die Statistiken, welche bisher von Spezialisten veröffentlicht wurden, widersprechen einander, zum Teil in erheblichem Grade, was insofern begreiflich ist, als verschiedene Präparate, verschiedene Dosen und verschiedene Behandlungsschemata verwendet wurden; das Patientenmaterial war inhomogen (Kinder und Erwachsene, leichte und schwere, frische und alte Fälle, verschiedene Heufiebertypen) und die Klassifikation der Ergebnisse erfolgte nach differenten Gesichtspunkten. Die Einschätzung der Erfolge bereitet übrigens Schwierigkeiten, welche sich durch den Willen zur objektiven und systematischen Erfassung der Erfahrungen nicht ganz überwinden lassen. Eine „Besserung“ z. B. kann darauf beruhen, daß der Pollengehalt der Luft in der nächsten Heufieberzeit infolge der meteorologischen Verhältnisse relativ gering ist. Auch kann ein und dasselbe Verfahren in einer bestimmten Gegend besser wirken als in der anderen, weil die Atmosphäre in dieser stärker und mit aktiveren Pollenarten geschwängert ist.

Von den meisten Autoren wird die Existenz von kompletten Versagern zugegeben (K. HANSEN beziffert sie für sein Material auf 8,5%), d. h. von Fällen, in welchen es trotz zeitgerechter und sachgemäßer Behandlung nicht gelingt, das Auftreten der Beschwerden in der folgenden Saison zu verhindern oder auch nur merklich abzuschwächen. Es liegt allerdings ein Bericht von G. T. BROWN vor, demzufolge man durch eine von diesem Autor angewendete Methode Mißerfolge sicher vermeiden kann. Das Verfahren ist dadurch charakterisiert, daß man mit den Injektionen womöglich schon 6 Monate vor der Saison beginnt und zwischen die Einspritzungen lange (6—7tägige) Intervalle einschaltet; diese lange Behandlungsdauer erlaubt es, sehr hohe Dosen zu erreichen, wozu man hochkonzentrierte (6—10%ige) spezifische Pollenextrakte benötigt. Hat die Saison begonnen, so darf man nach G. T. BROWN mit den Dosen nicht weiter hinaufgehen, sondern muß die letzte vor der Saison erreichte Dosis wöchentlich einmal wiederholen oder, wenn sich Heufiebersymptome zeigen sollten, noch etwas weniger injizieren; sonst würden sich injizierte und eingeatmete Pollenmengen summieren und der refraktäre (somit als relativ gedachte) Zustand könnte einem solchen Impuls nicht standhalten. Ob das alles stimmt, darf auf Grund der Publikationen anderer Spezialisten angezweifelt werden, ganz abgesehen davon, daß sich die Bedingungen, an welche die Durchführung solcher „supraintensiver“ Methoden geknüpft ist, nicht immer erfüllen lassen. Praktisch genommen ist also eine absolut sichere Prognose vor Beginn der prophylaktischen Kur nicht möglich; während bzw. nach Abschluß der präseasonalen Behandlung gibt das Verhalten der Cutanreaktionen gewisse Anhaltspunkte, indem das Schwinden der Empfindlichkeit des Hautorgans eine günstige Wirkung voraussehen läßt.

Bleibt ein Heufieberkandidat infolge wiederholter Desensibilisierung durch 1, 2 oder mehr Jahre anfallsfrei, so ist er deswegen noch nicht als „geheilt“ zu bezeichnen; der allergische Zustand kann auch nach längerer Zeit wiederkehren, nicht selten schon im ersten Jahr, nachdem die Behandlung ausgesetzt hat. Natürlich können auch negativ gewordene Hautreaktionen wieder positiv werden. Will man daher eine wahre „Dauerdesensibilisierung“ erzielen, so kann man nur so vorgehen, daß man die Behandlung probeweise unterbricht und feststellt, ob die typischen Symptome trotz stattfindender Exposition nicht mehr auftreten; zeigen sie sich erneut, so muß man, falls Arzt und Patient an der ursprünglichen Absicht festhalten, wieder mit den Injektionen beginnen, wobei dieselbe Vorsicht geboten erscheint wie bei einem neuen Fall.

II. Ähnlich gestaltet sich die spezifische Desensibilisierung bei den anderen Idiosynkrasieformen des Respirationstraktes (allergische Rhinitis, allergisches Asthma). Auch hier ist die Ermittlung des oder der auslösenden Stoffe durch die Anamnese, durch unfreiwillige oder absichtliche Versuche des Patienten und durch qualitative und quantitative Hautproben das Wichtigste. Die für die spezifische Desensibilisierung benötigten Präparate können aus Pollen (beim Heuasthma), aus Tierhaaren, Tierschuppen, Federn, aus Hausstaub, aus Nahrungsmitteln (beim Asthma, welches durch Eier, Milch, Weizen usw. ausgelöst wird), aus Schimmelpilzen oder aus Bakterien (bakteriogenes Asthma) hergestellt werden oder aus Drogen (Arzneien) bestehen (Aspirin-, Chininasthma). Die Herstellung

wirksamer, haltbarer, steriler Lösungen ist nicht immer ganz einfach (Vorschriften bei WODEHOUSE, A. COCA, M. WALZER und A. A. THOMMEN, E. URBACH, K. JAFFÉ u. a.). Die Einverleibung erfolgt subcutan mit mehrtägigen Intervallen, wobei meist mit 0,1 ccm jener Höchstkonzentration begonnen wird, welche gerade keine positive Intracutanreaktion mehr hervorzuführen vermag (häufig 0,1 ccm der 100000fachen Verdünnung); dann steigert man im Bereiche der gleichen Verdünnung zunächst das Injektionsvolum allmählich bis auf 0,9 ccm, geht sodann zur 10000fachen Verdünnung über und beginnt hier wieder mit 0,1 ccm usw. Die Behandlung kann als vorläufig beendet angesehen werden, wenn die Intracutanprobe auch mit der 100fachen Verdünnung des Testpräparates negativ ausfällt und wenn der Erfolg praktisch in Erscheinung tritt, d. h. wenn der Kontakt mit der auslösenden Substanz anstandslos vertragen wird. Eine Indikation zur spezifischen Desensibilisierung besteht im allgemeinen nur, wenn die auslösende Substanz nicht oder nur schwer vermieden werden kann.

Bei bakteriellem Asthma verwendet man zur Herstellung der Vaccine die aus dem Auswurf des Patienten gezüchteten Bakterienreinkulturen mit Auswahl jener Stämme, auf welche die Haut des Patienten allergisch reagiert (vgl. hierzu S. 391); solche Autovaccinen sind vorrätig gehaltenen oder käuflichen Präparaten, welche *nicht* aus den Bakterien des zu behandelnden Falles gewonnen wurden, den „Heterovaccinen“ entschieden überlegen. Statt Autovaccinen hat man auch Autolipoidextrakte aus dem Sputum oder durch Filtration sterilisierte Sputumautolysate mit Erfolg benützt. Man beginnt, wenn es sich um Bakterien-suspensionen handelt, mit 1 Million Bakterien subcutan und steigt dann sukzessive mit der Dosis, zuerst in kürzeren (3tägigen) Intervallen, hierauf, sobald sich die erste Lokalreaktion eingestellt hat, in längeren (1wöchigen) Abständen. Die terminale Höchstdosis wird mit 100, 200, ja 800 Millionen Keimen bemessen; dementsprechend variiert auch die Behandlungsdauer, die aber jedenfalls mit einigen Monaten zu präliminieren ist. Es wird überdies empfohlen, die erreichte Höchstdosis noch $\frac{1}{2}$ —1 Jahr lang alle Monate einmal zu wiederholen. Liefert keiner der aus dem Organismus des Kranken isolierbaren Bakterienstämme eine positive Hautreaktion, so halten sich viele Spezialisten doch für berechtigt, ein bakteriogenes Asthma (mit fehlender cutaner Allergie oder gegen unbekanntes sensibilisierende Keime) anzunehmen und auf die Wahrscheinlichkeitsdiagnose hin eine Therapie einzuleiten, zu welcher dann eine polyvalente Auto- oder Heterovaccine benützt wird, d. h. Gemische verschiedener, meist willkürlich ausgewählter Bakterien der Nasen-, Mund- und Bronchialflora. Ob unter dieser Umständen von einer spezifischen Desensibilisierung die Rede sein kann, ist natürlich sehr fraglich, und viele Autoren stellen sich auch auf den Standpunkt, daß eine solche Behandlung als eine Spezialform der unspezifischen Asthma-therapie aufzufassen sei. Ob die Erfolge besser oder schlechter sind als bei der Behandlung mit Autovaccinen, auf deren Komponenten die Haut des Asthmikers positiv reagiert, wird verschieden beantwortet. MATTHEW WALZER (in COCA, WALZER und THOMMEN, S. 296) äußert sich hierzu in dem Sinne, daß man zwar häufig auf Fälle stößt, in welchen die vorrätig gehaltene Heterovaccine versagt, während eine Autovaccine wahre Wunder wirkt, daß aber oft genug das Gegenteil zutrifft; wie bei anderen Arten unspezifischer Therapie sei es meist Sache des Zufalls, ob man das wirksame Mittel findet. Gerade beim bakteriogenen Asthma soll sich übrigens die Behandlung nicht auf die Injektionen von Bakterienpräparaten beschränken, sondern auf die Ausheilung oder Entfernung von Infektionsherden, von denen die Sensibilisierung ausgehen könnte, bedacht sein.

Die Beseitigung von Allergien gegen Drogen und Arzneien wird wegen der Gefährlichkeit und der unbefriedigenden Resultate nur in ganz besonderen Fällen durch Subcutaninjektionen versucht; wenn schon eine parenterale Desensibilisierung vorgenommen werden soll, kann man das Mittel auf oder in die Haut (durch kleine Scarifikationen oder Stiche) applizieren. Die Sensibilisierung per os muß mit minimalen Dosen einsetzen und unter vorsichtiger Steigerung fortgeführt werden. In der Regel ist die gänzliche Ausschaltung der Substanz oder, falls es sich um ein Medikament handelt, der Ersatz durch eine andere Verbindung mit gleicher pharmakodynamischer Leistung das beste und sicherste Verfahren.

III. Idiosynkrasiker gegen Nahrungsmittel (mit asthmatischer, gastrointestinaler oder exanthematischer Reaktionsform) können desensibilisiert werden:

a) *Spontan*. Spontane Heilungen kommen bei allen Formen der Idiosynkrasien vor, sind aber bei den Nahrungsmittelidiosynkrasien relativ häufiger. So gehen die Idiosynkrasien der Säuglinge in einem gewissen Prozentsatz der Fälle von selbst zurück (SCHLOSS) und auch bei Erwachsenen schwinden solche Zustände bisweilen ohne jede Behandlung, besonders zwischen dem 40. und 50. Lebensjahre (eigene Beobachtungen).

b) Durch die im vorigen Abschnitt beschriebenen *systematischen Subcutaninjektionen*. Dieses Verfahren ist jedoch nur dann angezeigt, wenn sich das auslösende Nahrungsmittel nicht oder nur schwer aus der Ernährung des Patienten ausschalten läßt (Milch, Eier, Zucker, Weizenmehl) und wenn die jeweils ausgelösten Reaktionen sehr heftig und unangenehm sind (Asthma, angioneurotisches Ödem, chronische Urticaria).

c) Durch wiederholte (systematische) Anstellung von *Cutanreaktionen* mit dem auslösenden Stoff, wobei offenbar stets geringe Mengen resorbiert werden, welche, ebenso wie sie mitunter Allgemeinerscheinungen hervorrufen können, unter Umständen auch für eine spezifische Desensibilisierung genügen.

d) Durch *Verfütterung steigender Dosen des Nahrungsmittels*, das man in Form von Flüssigkeiten (Milch, Eiereiweiß) oder als trockenes Pulver in Kapseln verschlucken läßt, wenn die direkte Berührung mit den Mund- und Rachenorganen zu starken Schwellungen der Zunge, der Lippen, des Aditus ad laryngem führt. Die Anfangsdosen müssen so niedrig bemessen werden und die allmähliche Steigerung muß so vorsichtig erfolgen, daß keine ernsteren Störungen zu befürchten sind. Namentlich bei Kindern kann man kaum behutsam genug zu Werke gehen, da Fälle bekannt sind, in welchen schon einer oder wenige Tropfen Kuhmilch oder Eiereiweißlösung, als einleitende Gaben verabreicht, schwere Allgemeinerscheinungen, insbesondere asthmatische Dyspnoe hervorriefen. Infolgedessen braucht man längere Zeit (3—6 Monate), bis eine hinreichende Toleranz erreicht ist. Resensibilisierungen nach verschiedenen Intervallen werden beobachtet. Manche Autoren haben über einzelne gute Resultate berichtet. A. H. ROWE bezeichnet jedoch in seinem Werk „Food allergy“ die Ergebnisse als im allgemeinen unbefriedigend und zieht die gänzliche Ausschaltung des auslösenden Nahrungsmittels vor, um so mehr als dadurch — seinen Erfahrungen zufolge — die spontane Rückbildung von Nahrungsmittelidiosynkrasien begünstigt bzw. beschleunigt wird.

2. Die unspezifische Desensibilisierung.

An erster Stelle wäre hier die *Peptonbehandlung der Asthmatiker und der alimentären (Nahrungs-)Idiosynkrasien* zu nennen. Sie stützt sich auf die von A. BIEDL und R. KRAUS an Hunden festgestellten Beziehungen zwischen Peptonschock und anaphylaktischem Schock, die sich nicht nur symptomatologisch gleichen, sondern sich auch gegenseitig antagonistisch beeinflussen können. Die Peptonbehandlung wurde für alimentäre Idiosynkrasien von PAGNIEZ und VALLERY-RADOT vorgeschlagen: 0,5 g Pepton, 30—45 Minuten von einer Mahlzeit eingegeben, verhindert das Auftreten von allergischen Symptomen (Urticaria, gastrointestinale Erscheinungen, QUINCKESCHE Ödeme usw.). In der Anordnung erinnert das Verfahren an die bekannte Tatsache, daß man ein anaphylaktisches Tier gegen die Zufuhr einer großen Antigenmenge schützen kann, wenn man in relativ kurzem Zeitabstand die Injektion einer kleinen Antigendosis vorschaltet (A. BESREDKA); der so erzielte Zustand rasch eintretender vorübergehender Toleranz wurde und wird auch als *Skeptophylaxie* bezeichnet. Der Unterschied gegenüber der kurzfristigen Wirkung der prophylaktischen Peptongabe besteht nur darin, daß das Pepton nicht „spezifisch“, d. h. daß es mit der Substanz nicht identisch ist, welche auf den Idiosynkrasiker auslösend wirkt. Dieser Mangel an Spezifität wurde von manchen Autoren (A. G. AULD, F. LUTTHLEN, E. URBACH) als Nachteil bewertet und für das gelegentliche Versagen des Peptonenschutzes — speziell bei der Anwendung der gewöhnlichen Handelspeptone — verantwortlich gemacht. Um eine stärkere Annäherung an das Modell des anaphylaktischen Experimentes und damit eine Verbesserung der praktischen Ergebnisse zu erreichen, stellten F. LUTTHLEN und E. URBACH spezifische Peptone („Propeptane“) aus den auslösend wirkenden Eiweißarten der Nahrung her; sie können in Tablettenform $\frac{3}{4}$ Stunden vor der Mahlzeit gereicht werden, sofern nur ein skeptophylaktischer Effekt im Sinne von PAGNIEZ und VALLERY-RADOT beabsichtigt wird, oder zur systematischen rein spezifischen Desensibilisierung per os dienen, indem man steigende Dosen des auslösenden Allergens zuführt, aber unter jedermaliger Vorschaltung des Propeptans. Voraussetzung für die Anwendbarkeit der Propeptanbehandlung ist, daß sich die Idiosynkrasie gegen eine oder mehrere Arten von Nahrungseiweiß richtet, da eben sonst die Darstellung eines Peptons, d. h. eines Eiweißabbauproduktes spezifischer Provenienz unmöglich ist. E. URBACH behauptet überdies, daß Propeptane bei Idiosynkrasie gegen nichtproteide Bestandteile der Nahrung (Kohlehydrate, Fette, Säuren, Salze) nicht wirksam sein können. Damit stünden jedoch die Angaben über die Schutzwirkung gewöhnlicher Handelspeptone z. B. Witte-Pepton bei den verschiedensten alimentären und Arznei-Idiosynkrasien sowie bei Asthmatikern, besonders auch solchen mit negativer Cutanreaktion in Widerspruch. Peptone wurden nicht nur per os, sondern auch rectal oder intravenös gegeben; die intravenöse Injektion der oft primärtoxischen (histaminhaltigen) Präparate ist nicht ungefährlich und man sollte daher unspezifische Desensibilisierungen dieser Art nicht mit mehr als 0,2 ccm einer 2%igen Lösung beginnen und nicht über 1—2 ccm hinausgehen.

Die Erfolge der Peptonprophylaxe und der Peptontherapie werden sehr verschieden beurteilt, woran zweifellos mehrere Faktoren mitwirken: die divergierenden Ansichten über die speziellen Indikationen, die Verschiedenheit der Präparate und der Behandlungsschemata, die Mannigfaltigkeit der behandelten Fälle mit Beziehung auf die Art der Auslösung, die Lokalisation und die Intensität der idiosynkrasischen Symptome, sicher auch

die Tatsache, daß der Mechanismus des antagonistischen Peptoneffektes bei Mensch und Tier so gut wie unbekannt ist.

Die *Tuberkulinbehandlung* des Heufiebers und des Asthma bronchiale wurde besonders von STORM VAN LEEUWEN empfohlen, und zwar in erster Linie für Patienten mit positiver, dann auch für solche mit negativer Tuberkulinreaktion. Sie besteht in Subcutaninjektionen steigender Tuberkulindosen. Die Anfangsdosis muß bei Individuen mit positiver oder gar starker cutaner Tuberkulinreaktion so niedrig bemessen werden, daß sie keinen Schaden anrichten kann (Herdreaktion), wobei zu berücksichtigen ist, daß gerade bei Asthmatikern exzessive Grade von Tuberkulinempfindlichkeit beobachtet werden. Konzentrationen von 10^{-7} — 10^{-8} KOCHSchen Alttuberkulins können unter Umständen schon zu hoch sein und W. BERGER rät, mit 10^{-15} — 10^{-18} zu beginnen und die Dosen nur langsam und vorsichtig zu steigern. STORM VAN LEEUWEN berichtete über sehr günstige Resultate, die aber von anderer Seite nicht in vollem Umfange bestätigt werden konnten. Heute wird man wohl einen Versuch mit einer Tuberkulintherapie nur machen, wenn spezifische Methoden (Desensibilisierung, Fernhaltung des Allergens) versagen, so daß als Alternative nur eine nichtspezifische Behandlung übrigbleibt (M. WALZER, W. BERGER).

Von anderen unspezifischen Verfahren seien hier kurz erwähnt:

a) Parenterale Injektionen von gekochter Kuhmilch, allein oder in Kombination mit einer Tuberkulinkur, gegen Asthma.

b) Intramuskuläre Injektionen 1%iger Suspensionen von Schwefel in Olivenöl (STORM VAN LEEUWEN); bewirken schmerzhafte Lokal- und oft auch Allgemeinreaktionen (Fieber, Krankheitsgefühl).

c) Intramuskuläre Injektionen von Eigenserum- oder Eigenblut (5—40 ccm).

d) *Calcium*, per os (als Pulver, in Tabletten, als Syrup) verabreicht oder parenteral (intramuskulär, intravenös) injiziert. Wirksamkeit und Verträglichkeit scheinen von der Beschaffenheit der Präparate abzuhängen; in den letzten Jahren wird in zunehmendem Maße „Calcium-Sandoz“ bevorzugt (Calciumgluconat und für Injektionen Calciumgluconat-Lactobionat). Als Indikationen werden genannt (s. unter anderem E. UNDRITZ): 1. Der beginnende oder entwickelte allergische Anfall. 2. Die Gefährdung durch unvermeidliche Allergenexposition (Prophylaxe) und als Spezialfall dieser Anwendungsart 3. die Kombination mit einer spezifischen Desensibilisierung zur Verhütung eventueller Allgemeinreaktionen.

e) Die *Fieberbehandlung* mit Vaccineurin, Pyrifur usw. wurde von STORM VAN LEEUWEN, S. FEINBERG, H. KÄMMERER u. a. bei einzelnen, jeder anderen Therapie trotztenden Asthmafällen mit Erfolg angewendet, ist aber nicht ungefährlich (Kreislaufschwäche, Aktivierung tuberkulöser Herde) und kann unter Umständen auch das Asthma verschlimmern.

f) *Röntgenbestrahlungen* des ganzen Körpers, der vorderen oder hinteren Fläche des Brustkorbes, der Gegend der Lungenwurzeln, der Milz, der Leber, der Thyreoidea und der Nebennieren usw. Auch ein und dieselbe Form der Bestrahlung wie z. B. die am häufigsten angewendete Bestrahlung der Milz wird hinsichtlich ihres therapeutischen Wertes bei Asthma verschieden beurteilt, von vielen Autoren in dem Sinne, daß ausgesprochen günstige Resultate, vor allem Dauerheilungen zu den Seltenheiten gehören.

g) Behandlung des Asthmas mit Produkten endokriner Drüsen (Thyreoidin, Pituitrin, Adrenalin), Hormonen (Extrakten aus Ovarium und Corpus luteum), Vitaminen (A, D oder C).

h) In schweren, gegen jede Art der Behandlung refraktären Asthmafällen wurde auch eine Durchschneidung des linken Halssympathicus (H. KÜMMELL) oder eine Durchtrennung des rechten Vagus (M. KAPPIS) oder eine Kombination beider Methoden (K. HAJOS) empfohlen und bei einer größeren Zahl solcher Patienten auch ausgeführt. Nach einem Referat von E. W. PHILLIPS und W. J. SCOTT über 300 Fälle, welches 1929 veröffentlicht wurde, konnten bei einigen hoffnungslosen Fällen ausgezeichnete Resultate erreicht werden. Sehr häufig wirken aber die Operationen überhaupt nicht oder es stellt sich nach vorübergehender Besserung der frühere Zustand wieder ein, es können sich später Schädigungen der Herzfunktion zeigen und dies alles im Verein mit den großen unmittelbaren Gefahren solcher Eingriffe bewirkte, daß man sich heute nicht so leicht zu einem solchen „letzten Schritt“ entschließen wird als dies unter dem Eindruck der ersten ermutigenden Berichte geschah, um so weniger als nur wenige und unverlässliche Anhaltspunkte existieren, ob die pathologische Physiologie eines bestimmten asthmatischen Zustandes die Nervendurchtrennung als a priori aussichtsvoll erscheinen läßt.

i) Die Behandlung mit *Torantil* (einem Histaminasepräparat in Tablettenform), mit steigenden Dosen Histamin (M. RAMIREZ und ST. GEORGE) oder mit einer Verbindung von Histamin mit Azoprotein (Histamin-Azocasein) nach J. M. SHELDON und Mitarbeitern. Die theoretischen Grundlagen sind unsicher; so konnte z. B. die Behauptung von S. KARADY und BROWNE, daß Histaminase den anaphylaktischen Schock des Meerschweinchens unterdrückt, von A. F. KNOLL, H. L. ALEXANDER und BOTTOM nicht bestätigt werden. Die

praktischen Erfolge, über welche einige Autoren berichteten, haben Nachprüfungen nicht standgehalten.

j) Die Behandlung mit *Reticulin M*, einem von Prof. J. MOLDOVAN hergestellten und als Hormon des reticulo-endothelialen Systems bezeichneten Präparat, welches im Meer-schweinchenversuch antianaphylaktisch wirkt, soll sich in Form subcutaner Injektionen bei „reinen monovalenten Allergiefällen“ bewährt haben.

In summa erweckt jeder Überblick über die nicht spezifischen Methoden, auch wenn er, wie der vorstehende, unvollständig ist, den Eindruck therapeutischer Polypragmasie und in mehrfacher Beziehung auch eines durch wissenschaftliche Erkenntnis nicht hinreichend gestützten Herumprobierens.

Therapie des idiosynkrasischen Anfalles.

Beim Heufieber handelt es sich um einen längere Zeit (mehrere Wochen bis etwa 2 Monate) anhaltenden Zustand mit eingeschalteten, durch erneute Pollenzufuhr bedingten Exacerbationen. Wenn der Patient den Arzt erst aufsucht, nachdem sich bei ihm bereits die Symptome des Leidens gezeigt haben, und eine prophylaktische spezifische Desensibilisierung vor Beginn der Saison nicht versucht worden war, kann man diese Art der Behandlung gewissermaßen nachträglich durchführen, wobei man natürlich darauf bedacht sein muß, die schon vorhandenen Beschwerden durch unvorsichtige Dosierung der Pollenextrakte nicht noch zu steigern (vgl. S. 397). A. A. THOMMEN bevorzugt für solche Fälle die intradermalen Injektionen. Viele prophylaktische (präseasonale) Desensibilisierungsschemata sehen übrigens eine Fortsetzung der Injektionen während der Heufieberzeit ohnehin vor; erkrankt der Heufieberkandidat trotz der spezifischen Prophylaxe, so nimmt dieser Teil des Verfahrens therapeutischen Charakter an. Symptomatologisch kann man verordnen: Das Tragen von dunklen Schutzbrillen, lokale Applikationen von Ephedrin, Ephetonin, Adrenalin auf die Conjunctiva oder Nasenschleimhaut (Instillationen, Salben) usw. Vor Cocain wird mit Recht gewarnt wegen der Gefahr der Züchtung von Cocainisten. Über die Behandlung mit Calcium siehe S. 400; seine Wirkung auf bestehendes Heufieber wird zum Teil sehr günstig, zum Teil zurückhaltend bis ablehnend beurteilt, was vielleicht mit der Verschiedenheit der Präparate und der Art ihrer Einverleibung (per os oder parenteral) zusammenhängt.

Die akuten, rasch ablaufenden Anfälle der anderen Idiosynkrasieformen werden entweder gar nicht oder symptomatisch behandelt. Über die Therapie des Asthma bronchiale siehe den Artikel von R. STÄHELIN im 2. Band dieses Handbuchs.

Gegen die Anfälle, welche sich bei alimentären Idiosynkrasien einstellen, kann man stark und rasch wirkende Abführmittel oder Adrenalin (0,0005—0,001 g subcutan) geben, wenn der Zustand bedrohlich erscheint; von Morphin oder Atropin (Bellafolin usw.) habe ich selbst nie die geringste Linderung gespürt. Über die Bekämpfung des Schocksyndroms siehe S. 396.

3. Die Abstinenzprophylaxe und Abstinenztherapie.

Für das Zustandekommen idiosynkrasischer Störungen sind zwei Grundbedingungen erforderlich: die Reaktionsbereitschaft und die Auslösung der Reaktion. Wie die Reaktionsbereitschaft zeitweilig oder dauernd herabgesetzt oder endgültig beseitigt werden kann, wurde durch die vorstehenden Ausführungen dargelegt. Offenbar muß der Effekt der gleiche sein, wenn man die Auslösung verhindert; wo das auslösende Agens ein Stoff ist, der von außen an den Idiosynkrasiker herantritt, kann dieser zweite Weg nur in der Einschränkung oder Ausschaltung der Kontakte mit diesem Agens bestehen (sog. „Abstinenzprophylaxe“ oder „Eliminationstherapie“). Die Anwendung solcher Methoden hängt hauptsächlich von zwei Umständen ab: 1. müssen die auslösenden Substanzen nach Zahl und Art bekannt sein, und 2. müssen die

Beziehungen derselben zum allergischen Individuum so beschaffen sein, daß sie eine Unterbrechung ohne besondere Nachteile für den Patienten gestatten.

Daß die erstgenannte Voraussetzung nicht immer erfüllbar ist, wurde im Abschnitt „Diagnose“ erörtert. Bei manchen Formen, z. B. beim bakteriogenen Asthma, läßt sich die Natur des Allergens oft überhaupt nicht feststellen. In anderen Fällen leiten erst schwierige und zeitraubende Prüfungen oder systematische Beobachtungen, die viel Geduld von seiten des Arztes und des Patienten erfordern, auf die richtige Spur. Es liegt das daran, daß die auslösenden Stoffe meist nicht in reinem Zustande, sondern als höchst komplizierte und variable Substanzgemische einwirken, deren aktive Komponente zunächst unbekannt ist. Wird z. B. eine bestimmte Fleischspeise nicht vertragen, so kann das Fleisch ganz nebensächlich sein und eine Zutat (Gewürz usw.) die Symptome hervorrufen. Besteht eine Allergie gegen eine verstäubte Mehllart, so stellt sich oft heraus, daß reines Mehl der gleichen botanischen Herkunft für den Patienten völlig harmlos ist und daß das Allergen in akzidentellen Verunreinigungen des Getreides oder Mehles (Getreideschmarotzer oder Entleerungen derselben, Schimmelpilze, Mehlfälschungen usw.) zu suchen war. Diese Beispiele, die durchaus keine vereinzelt Vorkommnisse darstellen, sondern durch zahlreiche analoge Erfahrungen ergänzt werden können, lehren gleichzeitig, daß das wahre Allergen häufig maskiert ist, indem sich die Aufmerksamkeit naturgemäß in erster Linie auf das zufällige „Vehikel“ desselben richtet. Andererseits muß man aber die ätiologische Analyse nur so weit verfeinern, als dies eben der Zweck, nämlich eine einfache, sichere und den Patienten möglichst wenig beeinträchtigende Ausschaltung des auslösenden Stoffes erheischt. Es genügt, wenn man beispielsweise herausgebracht hat, daß der Genuß von Erdbeeren eine heftige Urticaria hervorruft, oder daß der Staub in der Wohnung eines Asthmatikers seine Anfälle erzeugt; man wird, selbst wenn das möglich wäre, nicht den Bestandteil der Erdbeeren oder des Zimmerstaubes zu ermitteln suchen, welcher das Allergen in reinerer oder reiner Beschaffenheit darstellt. Was zu wissen nützt, ist also die Gebrauchs- oder Kontaktform, in welcher das Allergen an den Idiosynkrasiker herantritt und die weitere Entscheidung, ob es in dieser Form immer enthalten oder, wie etwa in obigem Beispiel, ein bestimmtes Gewürz in Fleischgerichten, nebensächlich und leicht eliminierbar ist. Man wird unschwer erkennen, daß die spezifische Diagnose und Therapie diesen praktischen Gesichtspunkten Rechnung tragen.

Was den zweiten Punkt (die Unterbrechung der auslösenden Kontakte) anlangt, ist es für den Idiosynkrasiker in sehr vielen Fällen (Idiosynkrasien gegen „Gerüche“ von Zierblumen, gegen Kosmetika, gegen seltene Drogen, gegen Arzneien, welche durch andere ersetzt werden können, gegen seltenere, mehr einen Luxus als eine Notwendigkeit darstellende Nahrungsmittel usw.) weder mit einer Entbehrung noch mit einem materiellen Opfer oder mit anderen Schwierigkeiten verbunden, den ihm wohlbekannten Gelegenheiten auszuweichen. Auch der Austausch von als schädlich festgestellten Bettensorten gegen anderes, kein Allergen enthaltendes Material läßt sich selbst von minderbemittelten „Wohnungsasthmatikern“ leicht in Kauf nehmen. Anders liegt die Sache, wenn das Vermeiden der auslösenden Kontakte einen Berufswechsel voraussetzt (Berufsidiosynkrasien) oder wenn der Patient seinen Wohnsitz verlegen müßte, um sich dem Einfluß des gefährlichen Stoffes zu entziehen (Wegziehen aus der Nähe von Stallungen bei „Tierasthma“, dauernde oder zeitweilige Übersiedelung in vegetationsarme Gegenden oder in Klimate mit einer unschädlichen Flora beim Heufieber). Speziell beim Heufieber und namentlich bei den schweren, alljährlich rezidivierenden, einer spezifischen Desensibilisierung unzugänglichen Fällen können so radikale, in die ganze Existenz des Individuums einschneidende

Mittel ernstlich zur Erwägung stehen. Erlauben die Verhältnisse des Kranken einen Aufenthaltswechsel, so bereitet die Frage nach dem „Wohin“ insofern geringere Schwierigkeiten, als Karten existieren (die unter anderem auch von den „Verbänden der Heufieberkranken“ herausgegeben und ergänzt werden), die über die regionale Verbreitung der verschiedenen stäubenden Pflanzenarten und über ihre jährlichen Blütezeiten verlässlichen Aufschluß geben. Freilich kann man keine Zusage geben, daß nicht in der neuen Gegend eine Sensibilisierung gegen die dort vorhandenen Pollenarten erfolgt, da der Patient seine Disposition mitbringt.

Bei denjenigen Allergenen, die in staubförmiger Verteilung in der Luft suspendiert sind und entweder inhaliert werden oder durch den Luftkontakt auf zugängliche Schleimhäute gelangen (Pollen, Schimmelpilze, Haare, Epithelien, Hausstaub usw.) besteht noch eine Möglichkeit. Da es sich um corpusculäre Elemente handelt, kann man die Patienten eine gewisse Zeit (z. B. während der Heufiebersaison, während einer Desensibilisierungskur oder auch, um dem Kranken eine Zeit der Ruhe und Erholung zu verschaffen) in Räumen halten, welchen filtrierte oder auf andere Weise entstaubte Luft zugeführt wird und in welchen man die autochthone Staubentwicklung auf ein erreichbares Minimum einschränkt. Es gibt verschiedene Typen solcher — zuerst von STORM VAN LEEUWEN eingerichteter — „allergenfreier Kammern“; für manche Zwecke genügen auch Improvisationen, welche auf die Zufuhr von filtrierter oder entstaubter Luft verzichten und nur die Staubentwicklung im Aufenthaltsraum bekämpfen, so für Wohnstaub- und Bettstaubasthma (W. BERGER, E. URBACH u. a.). Daß das Leben in solchen Räumen die Beschwerden mancher Asthmatiker lindern oder temporär beseitigen kann, wurde von mehreren Seiten (W. BERGER, M. B. COHEN, M. M. PESHKIN und J. BECK) bestätigt; nach W. BERGER kann der Aufenthalt in der allergenfreien Kammer sogar lang anhaltende Nachwirkungen haben. Die Nachteile des Verfahrens (Einschränkung der Bewegungsfreiheit, große Kosten, Unterbrechung der Berufstätigkeit) liegen auf der Hand, und eine radikale Heilung ist von dieser Art der „Abstinenzkur“ wohl ebensowenig zu erwarten als von anderen, weniger störenden Methoden der Ausschaltung staubförmiger Allergene (Aufenthalt im Hochgebirge, Seereisen, Reisen in entfernte Länder). Im Weltkrieg hat man an der österreichischen Südwestfront die Beobachtung gemacht, daß Frontsoldaten, welche Heufieberkandidaten waren, während der kritischen Periode verschont blieben, weil sie beständig durch die Gasmaske atmen mußten (R. DOERR); solche Erfahrungen mögen für den Versuch maßgebend gewesen sein, staubdichte Gesichtsmasken zur Verhütung allergischer, durch Staubarten hervorgerufener Asthmaanfalle zu verwenden (Allergolixmasken nach E. FRÄNKEL und E. LEVY); für prophylaktisch-therapeutische Zwecke sind sie nicht geeignet, können aber gelegentlich von Vorteil sein, um durch temporäre Elimination des Luftplanktons zu einer ätiologischen Diagnose zu gelangen.

Literatur.

Wegen Raummangels konnten nicht alle im Text zitierten Arbeiten in das nachstehende Verzeichnis aufgenommen werden. Es wurden in erster Linie neuere und wichtige oder schwer zugängliche Publikationen berücksichtigt. Veröffentlichungen mit zahlreichen Literaturangaben sind durch den Zusatz „Lit.“ kenntlich gemacht.

ALBUS, G.: Z. exper. Med. **96**, 710 (1935). — ALEXANDER, H. L. and D. BOTTOM: J. of Immun. **39**, 457 (1940). — AMBACHE, N. and G. S. BARSOUM: J. of Physiol. **96**, 139 (1939). — ANCONA: Policlinico, sez. med. **30**, 45 (1923). — ANDINA: Klin. Wschr. **1937** I, 443. — BAAGÖE, K. H.: Klin. Wschr. **1928** I, 507. — BALYEAT, R.: Allergic diseases, Davis Comp., 1930. — BARTOSCH, R., W. FELDBERG u. E. NAGEL: Pflügers Arch. **230**, 129, 674 (1932); **231**, 616 (1933). — BECKER, F. E. and W. C. BLACK: J. Allergy **2**, 405 (1931). —

BELL, S. D. and Z. ERIKSSON: *J. of Immun.* **20**, 147 (1931). — BENJAMINS, C. E.: *Z. Imm.-forsch.* **72**, 189 (1931). — BERGER, W. u. K. HANSEN: *Allergie*. Leipzig 1940. Lit. — BERGER, W. u. LANG: *Beitr. path. Anat.* **87**, 71 (1931). — *Z. Hyg.* **113**, 206 (1932). — BERING, F.: *Dtsch. med. Wschr.* **1940 I**, 1149. — BERNHEIMER, A. W. and J. A. HARRISON: *J. of Immun.* **41**, 201 (1941). — DE BESCHE, A.: *Acta med. scand. (Stockh.)* **92**, 209 (1937). — BLOCH, BR.: *Arch. f. Dermat.* **162**, 349 (1930). — BLOCH, BR. u. STEINER-WOURLISCH: *Arch. f. Dermat.* **152**, 283 (1926). — BLUMENTHAL, F. u. KAETE JAFFÉ: *Ekzem und Idiosynkrasie*. Berlin 1933. — BORCHARDT, W.: *Klin. Wschr.* **1929 I**, 591. — BOUGHTON, T. H.: *J. amer. med. Assoc.* **73**, 1912 (1919). — BRAY, G. W.: *J. Allergy* **2**, 205 (1931). — Recent advances in allergy, Ed. 3. Philadelphia 1937. — BROWN, G. F.: *J. Allergy* **3**, 180 (1932). — BUCHER, C. S. and C. E. KELLER: *J. Allergy* **5**, 611 (1934).

CLARKE, J. A., DONALLY and COCA: *J. of Immun.* **15**, 9 (1928). — CLARKE, J. A. and GALLAGHER: (1) *J. of Immun.* **12**, 461 (1926). — (2) *J. of Immun.* **15**, 103 (1928). — CLARKE, J. A. and H. C. LEOPOLD: *J. Allergy* **11**, 494 (1940). — COCA, A.: (1) *Hypersensitiveness*. *F. Tices Practice of Medic.*, Vol. 1, p. 107. New York 1920. Lit. — (2) *Atopy*, *The Newer Knowledge of Bact. and Imm.* Chicago 1928. Lit. — COCA, A. F. and R. A. COOKE: *J. of Immun.* **7**, 163 (1923). — COCA, A. F. and E. L. MILFORD: *J. of Immun.* **10**, 555 (1925). — COCA, A. F., WALZER and A. A. THOMMEN: *Asthma and Hayfever in theory and practice*. Baltimore 1931. Lit. — CODE, CH. F.: *Amer. J. Physiol.* **128**, 78 (1939). — CODE, CH. F. and H. R. HESTER: *Amer. J. Physiol.* **128**, 71 (1939). — COHEN, M. B. and R. WELLER: *J. Allergy* **12**, 242 (1941). — COOKE, R. A.: *J. of Immun.* **7**, 119 (1922). — COOKE, R. A., BARNARD, HEBALD and STULL: *J. of exper. Med.* **62**, 733 (1935). — COOKE, R. A. and VAN DER VEER: *J. of Immun.* **1**, 201 (1916).

DISHOECK, H. A. E. u. ROUX: *Arch. f. Dermat.* **181**, 34 (1940). — DOERR, R.: (1) *Erg. Hyg.* **1**, 257 (1914) Lit. — (2) *Schweiz. med. Wschr.* **1921 I**, 937. — (3) *Erg. Hyg.* **5**, 71 (1922) Lit. — (4) *Naturwiss.* **12** (1924). — (5) *Handbuch der inneren Medizin*, 2. Aufl., Bd. 4, S. 448. 1926. Lit. — (6) *Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, 3. Aufl., Bd. 1, S. 759. 1929. Lit. — (7) *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 13, S. 650. 1929. Lit. — (8) *Atti Fond. Volta* **3**, 106 (1934). — DOERR, R., BERGER, JADASSOHN u. G. W. SCHMIDT: *Schweiz. med. Wschr.* **1932 I**, 395. — DRAGSTEDT, C. A.: *Physiologic. Rev.* **21**, 563 (1941) Lit. — DRAGSTEDT, C. A. and F. B. MEAD: *J. of Pharmacol.* **59**, 429 (1937); **60**, 105 (1937). — DRAGSTEDT, C. A., MEAD and EYER: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **37**, 709 (1938). — DRAGSTEDT, C. A., RAMIREZ and LAWTON: *Science (N. Y.)* **91**, 617 (1940). — DUKE, W. W.: *Allergy, Asthma, Hay fever, Urticaria and allied manifestations of reaction*. St. Louis 1925. Lit.

EFRON, B.: *Med. and Surg. J. (New Orleans)* **1931**.

FELDBERG, W. and C. H. KELLAWAY: (1) *Austr. J. exper. Biol. a. med. Sci.* **16**, 249 (1938). — (2) *J. of Physiol.* **90**, 257 (1937). — (3) *Austr. J. exper. Biol. a. med. Sci.* **15**, 461 (1937). — FELDBERG, W. and E. V. KEOGH: *J. of Physiol.* **90**, 280 (1937). — FIERZ, H. E., W. JADASSOHN u. STOLL: *Helvet. chim. Acta* **20**, 1059 (1937). — *J. of exper. Med.* **65**, 339 (1937). — FORAN, F. L. and M. R. LICHTENSTEIN: *J. Allergy* **2**, 444 (1931).

GAY, L. N. and E. H. CHANT: *Bull. Hopkins Hosp.* **40**, 270 (1927). — GOTTRON: *Berl. Akad. ärztl. Fortbildg* 1939, Nr 5. — GUTTMANN, M.: *Dtsch. med. Wschr.* **1933 II**, 1281. — GYÜRE, D.: *M Schr. Kinderheilk.* **79**, 13 (1939).

HANSEN, K. u. SIMONSEN: *Röntgenprax.* **9**, 145 (1937). — HARA, H. J.: *Arch. of Otolaryng.* **30**, 525 (1939). — HARLEY, D.: (1) *Brit. J. exper. Path.* **14**, 171 (1933). — (2) *Fortschritte der Allergielehre* 1939, S. 170. — HAXTHAUSEN, H.: *Acta dermato-venere.* (Stockh.) **20**, 257 (1939). — HENSCHEN, C.: *Arch. klin. Chir.* **183**, 488 (1932). — HILL, L. W.: *J. Allergy* **11**, 170 (1939). — HOOKER, S. B.: *J. of Immun.* **9**, 7 (1924). — HORNECK, K. G.: *Z. Vererbgs u. Konstit.lehre* **24**, 161 (1940). — HUBER, H. L. and KÖSSLER: *Arch. int. Med.* **30**, 689 (1922).

JAFFÉ, K.: *Fortschritte der Allergielehre* 1939, S. 147.

KAJSER: *Arch. klin. Chir.* **188**, 36 (1937). — KALK, H.: *Klin. Wschr.* **1929 I**, 64. — *Z. klin. Med.* **118**, 560 (1931). — KALLOS, P.: *Gastroenterologica* **64**, 234 (1939). — KALLOS, P. u. L. KALLOS-DEFFNER: *Erg. Hyg.* **19**, 178 (1937) Lit. — KÄMMERER, H.: *Allergische Diathese und allergische Erkrankungen*. München 1926. — KARADY, S.: *J. of Immun.* **38**, 457 (1939). — KARADY, S. and BROWNE: *J. of Immun.* **37**, 463 (1939). — KLOPSTOCK, A. u. G. E. SELTER: *Klin. Wschr.* **1927 I**, 1662. — KNOLL, A. F.: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **45**, 606 (1940). — KUNKEL, R. S.: *Clifton Med. Bull.* **19**, 33 (1935).

LAMSON, R. W.: *J. amer. med. Assoc.* **93**, 1775 (1929). — LANDSTEINER, K.: *Schweiz. med. Wschr.* **1941**, *Festschr. f. DOERR*. — LANDSTEINER, K. and M. W. CHASE: *J. of exper. Med.* **69**, 767 (1939); **71**, 237 (1940); **73**, 431 (1941). — III. *internat. Congr. Microbiol.* 1940, p. 772. — LANDSTEINER, K. and JACOBS: *J. of exper. Med.* **61**, 643 (1935); **64**, 625 (1936). — LANDSTEINER, K. and VAN DER SCHEER: *J. of exper. Med.* **67**, 79 (1938). — LAROCHE, G., RICHET FILS et SAINT-GIRONS: *L'anaphylaxie alimentaire*. Paris 1919. — LAYMON, C. W. and H. CUMMING: *J. Invest. Dermat.* **2**, 301 (1939). — LEVINE, P. and

- A. F. COCA: *J. of Immun.* **11**, 449 (1926). — LEWIS, TH.: *The blood vessels of the human skin and their responses.* London 1927.
- MARKIN, L. E.: *J. Allergy* **2**, 285 (1931). — MASUGI: *Krkh.forsch.* **5**, 375 (1928). —
 MAYER, R. L.: *Arch. f. Dermat.* **156**, 331 (1928). — MIESCHER, G.: *Schweiz. med. Wschr.*
1941, *Festschr. f. DOERR.* — MOLDOVAN, J.: *Reticulina-M.*, Cluj 1940.
- NÄGELI, O., DE QUERVAIN u. STALDER: *Klin. Wschr.* **1930 I**, 924. — NEWELL, J. M.:
J. Allergy **11**, 35 (1939).
- OTTO, R. u. L. ADELSBERGER: *Z. Hyg.* **113**, 16 (1932).
- PARK, W. H.: *J. of Immun.* **9**, 17 (1924). — PAVIOT et CHEVALLIER: *J. Méd. Lyon*
17, 31 (1936). — PHILLIPS, E. W.: *J. Allergy* **11**, 28 (1940); **12**, 24 (1940). — PICK, E. P.:
Wien. med. Wschr. **1922 I**, 761. — PINES, G. and H. MILLER: *J. Allergy* **1**, 117 (1930). —
 PRAUSNITZ, C.: *Heufieber. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen*, 3. Aufl., Bd. III/1,
 S. 125. 1930. — PRAUSNITZ, C. u. KÜSTNER: *Zbl. Bakter. I. Orig.* **86**, 160 (1921). —
 PRÖBSTEL, K. H.: *Münch. med. Wschr.* **1939 II**, 1608.
- RACKEMANN, F. M.: (1) *Clinical allergy.* New York 1931. Lit. — (2) *J. Allergy* **11**, 147
 (1940). — RACKEMANN, F. M. and A. COLMES: *J. Allergy* **1**, 2 (1930). — RAMIREZ, M. and
 A. V. ST-GEORGE: *Med. Rec.* **119**, 71 (1929). — RAPIN, E.: *Des angioneuroses familiales.*
Genf 1908. — RATNER, B. and B. A. GREENBURGH: *J. Allergy* **3**, 149 (1932). — RATNER,
 B. and H. L. GRUEHL: *Amer. J. Dis-Childr.* **57**, 739 (1939). — *J. of exper. Med.* **49**, 833
 (1929). — RATNER, B., JACKSON and GRUEHL: *J. of Immun.* **14**, 249 (1927). — RATNER, B.,
 SILBERMAN and GREENBURGH: *J. Allergy* **12**, 272 (1941). — REHSTEINER, R.: *Schweiz.*
Z. Gesdh.pfl. **6**, 3 (1926). — ROSE, B. and P. WEIL: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **42**,
 494 (1939). — RÖSSLE, R.: *Verh. dtsch. path. Ges.*, 13. Tagg, Leipzig **1909**, 158. — ROWE,
 A. H.: *Food allergy.* Philadelphia 1931. Lit.
- SCHÄFER, W.: *Arb. Staatsinst. exper. Ther. Frankf.* **38**, 25 (1939). — SCHEPPEGRELL,
 W.: *Hay fever and asthma.* Philadelphia 1922. — SCHILD, H.: (1) *J. of exper. Physiol.*
26, 165 (1937). — (2) *J. of exper. Physiol.* **95**, 393 (1939). — SCHMIDT, WERNER: *Z.*
Immun.forsch. **97**, 133 (1940). — SCHMIDT-KEHL, L.: *Arch. Rassenbiol.* **2**, 27 (1933). —
 SCHREUS, H. TH.: *Klin. Wschr.* **1938 I**, 1171. — SIMON, F. A.: *J. of Immun.* **30**, 275 (1936). —
 SHELDON, J. M., FELL, JOHNSTON and HOWES: *J. Allergy* **13**, 18 (1941). — SPAICH, D.
 u. M. OSTERTAG: *Z. Konstit.lehre* **19**, 731 (1936). — SPAIN, W. C. and R. A. COOKE: *J.*
of Immun. **9**, 521 (1924). — STORM VAN LEEUWEN: *Allergische Krankheiten.* Berlin 1926. —
 STRAUS, H. W.: *J. Allergy* **5**, 568 (1934). — STRAUS, H. W. and A. COCA: *J. of Immun.*
33, 215 (1937). — SULZBERGER, M. B.: *Arch. f. Dermat.* **22**, 839 (1930).
- TOMCZIK, J. and T. J. KUROTCHKIN: *J. of exper. Med.* **47**, 379 (1928). — TUFT, L.:
Clinical allergy. Philadelphia 1937.
- UNDRITZ, E.: *Fortschritte der Allergielehre 1939*, S. 352. — URBACH, E.: *Klinik und*
Therapie der allergischen Krankheiten. Wien 1935. Lit.
- VAUGHAN, W. T.: (1) *J. Allergy* **5**, 184 (1934). — (2) *J. Allergy* **6**, 365 (1935). —
 (3) *Practice of allergy.* St. Louis 1939. Lit. — v. VÉGH: *Klin. Wschr.* **1937 I**, 19.
- WIEDEMANN, H.: *Z. ärztl. Fortbildg* **18**, 22 (1921). — WIENER, A. S. and J. SILVERMAN:
J. of exper. Med. **71**, 21 (1940). — WIENER, A. S., ZIEVE and FRIES: *Ann. of Eugen.* **7**,
 141 (1936). — WITTICH, F. W.: *J. Allergy* **12**, 247 (1941).

Stoffwechsel und Ernährung.

Der Diabetes mellitus. (Mit Anhang über Hyperinsulinismus.)

Von
E. GRAFE und C. TROPP
Würzburg.

Mit 15 Abbildungen und 20 Tabellen.

A. Grundzüge der Physiologie und Pathologie des Kohlehydratstoffwechsels.

Bearbeitet von
C. TROPP.

Von den drei Hauptnährstoffen: Eiweiß, Fett und Kohlehydrat bildet das Kohlehydrat die wichtigste Energiequelle für den menschlichen Körper und steht deshalb auch in der Nahrung mengenmäßig weitaus an erster Stelle. Sein chemischer Bau mit zahlreichen reaktionsfähigen Gruppen macht es leicht angreifbar. Keine Körperzelle kann auch nur für kurze Zeit diesen Energiespender missen. Der Traubenzucker in seiner Sonderform als Blutzucker und seine Stapelform als Glykogen bilden die Grundlage des Kohlehydratstoffwechsels. Dieser ist wiederum mit dem ganzen Organstoffwechsel verhaftet. Wenn wir im Diabetes mellitus die sinnfällige Störung des Kohlehydratstoffwechsels zu sehen gewohnt sind, so wird uns nur eine Analyse des gesamten Stoffwechsels Klarheit schaffen.

I. Physiologie des Kohlehydratstoffwechsels.

1. Chemie der Kohlehydrate.

Der klassische Name „Kohlehydrate“, der sich auf das wiederholte Auftreten der chemischen Gruppe $C(H_2O)$ in der Bruttoformel gründet, befriedigt chemisch nicht, da es zahlreiche chemische Körper gleicher Formel gibt, die keinen Kohlehydratcharakter haben, wie z. B. die Milchsäure $C_3(H_2O)_3$. Die Kohlehydrate sind Aldehyde oder Ketone mehrwertiger Alkohole. Aus dieser chemischen Bezeichnung ergibt sich auch ihre Reaktionsfreudigkeit. Die acetalischen Hydroxylgruppen reagieren so z. B. miteinander unter Wasseraustritt und Bildung von *Äthern* oder es entstehen bei Säureeinwirkung *Ester*. Die Aldehydgruppe läßt sich ebenso leicht zum Alkohol reduzieren, wie zur Säure oxydieren. Kohlehydrate mit einer Aldehydgruppe $—C \begin{array}{l} \diagup H \\ \diagdown O \end{array}$ werden *Aldosen*, mit einer Ketongruppe $—C \begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \\ || \\ O \end{array}$ *Ketosen* genannt.

Die Anzahl der Kohlenstoffatome gibt den Kohlehydraten den Namen: Biosen, Triosen, Tetrosen, Pentosen, Hexosen. Kohlehydrate mit mehr als 6 C-Atomen sind bekannt, doch spielen sie keine besondere biologische Rolle. Bei der Benennung der Kohlehydrate sind meist nur die C-Atome ausschlaggebend, die ein O-Atom tragen.

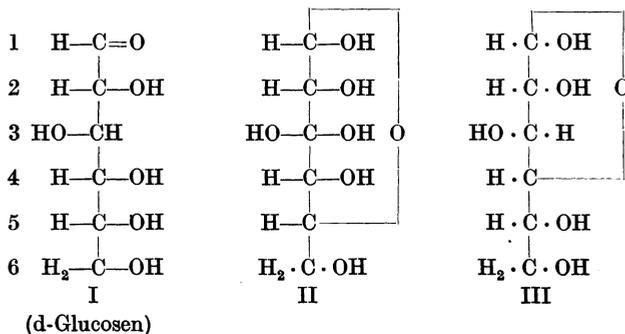
Die Zucker, die im menschlichen Stoffwechsel besonders interessieren, sind neben den Triosen, die Pentosen und Hexosen. Von den Pentosen ist die Ribose und Desoxyribose, wenn auch in abgewandelter Form, ein wesentlicher Bestandteil der Nukleotide und Nukleoside, als Bausteine der Nucleinsäuren. Zu den Hexosen zählen die Mannose, Galaktose und die Glucose als Aldosen und die Fructose als Ketose.

Die Glucose oder der Traubenzucker ist die Transportform des Kohlehydrats im tierischen Körper und steht mit seinen Umwandlungs- und Abbauprodukten im Mittelpunkt des Kohlehydratstoffwechsels.

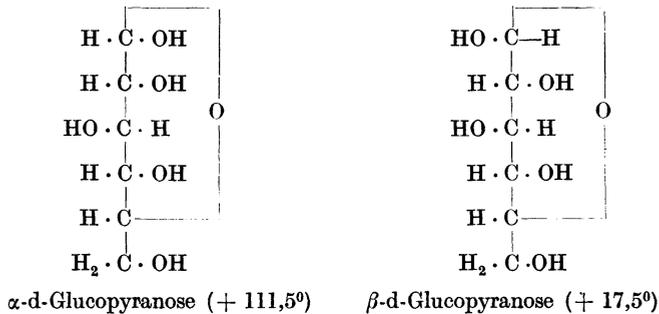
Die bisher genannten einfachen Zucker, die nicht durch gewöhnliche Hydrolyse neue zuckerartige Körper liefern, werden *Monosaccharide* genannt. Treten zwei oder mehrere Monosaccharide zu Di-, Tri- oder Tetrasacchariden zusammen, so nennt man diese Substanzen, die molekular in Wasser löslich sind und süß schmecken und physikalisch noch große Ähnlichkeit mit ihren Grundkörpern haben, *Oligosaccharide*. Zu dieser Stoffklasse gehören der Malzzucker, der Milchezucker und der Rohrzucker. Die *Polysaccharide* sind die Stapelformen der Kohlehydrate mit sehr hohem Molekulargewicht. Bei ihrer sauren Totalhydrolyse treten eine sehr große Zahl niedermolekularer Bruchstücke als Monosaccharide auf. Die Polysaccharide sind in ihren Eigenschaften von den Mono- und Oligosacchariden sehr verschieden. Wir kennen die Stärke, das Glykogen und die Cellulose.

Chemische Konstitution der Zucker. Die große Zahl und Mannigfaltigkeit der Zucker ist nicht nur durch ihre leichte Reagierbarkeit, sondern auch durch die asymmetrischen Kohlenstoffatome bedingt. Diese drehen die Ebene des polarisierten Lichtes. Die Zucker sind optisch aktiv. Sind mehrere asymmetrische Kohlenstoffatome vorhanden, können die Substituenten der C-Atome sich im Raume verschieden sterisch zueinander ordnen. Es entstehen die Stereoisomeren und als besondere Form die Spiegelbildisomeren. Durch die Bezeichnung d- und l- werden heute nur noch strukturell verwandte Substanzen bezeichnet, während die Rechtsdrehung durch (+) und die Linksdrehung durch (—) zum Ausdruck gebracht wird.

Die Zucker liegen in wässrigen Lösungen nicht in einer offenen geraden Kette vor, sondern zahlreiche Beobachtungen und Reaktionen, wie z. B. die ausbleibende Rotfärbung bei Zugabe des typischen Aldehydagens — fuchsin-schweflige Säure — deuten darauf hin, daß die freien Aldehyd- und Ketongruppen nicht wirksam sind. Diese Gruppen verbinden sich mit Alkoholen unter Acetalbildung. Bei den Zuckern kommt es am gleichen Molekül zur Bildung eines ringförmigen *Halbacetals*, das auch *Laktolform* oder wegen der charakteristischen Sauerstoffbrücke auch *Glucosidform* genannt wird.

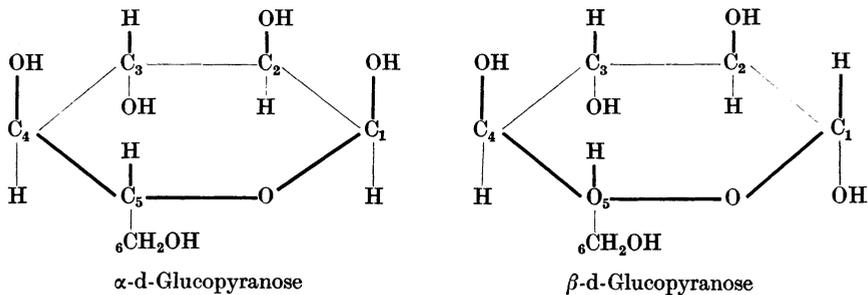


In Formel I ist die alte Zuckerformel wiedergegeben. Bei Formel II spannt sich die Sauerstoffbrücke vom 1. zum 5. Kohlenstoffatom. Es formt sich hierdurch ein Sechsering mit Sauerstoff zu einem Pyranerivat. Der Zucker wird analog als *Glucopyranose* bezeichnet. Bildet sich durch die Sauerstoffbrücke ein Furanerivat, heißt der Zucker *Glucofuranose* (III). Die üblichen sterischen Zucker liegen als Pyranosen vor, während man die labilen Zucker, bei denen die Sauerstoffbrücke zu einem anderen als dem 5. C-Atom reicht als γ - oder *h*- (*hetero*-) Zucker bezeichnet. Durch die Sauerstoffringbildung wird auch das 1. C-Atom asymmetrisch (II). Es entstehen zwei verschiedene Isomere, je nach der Lage der neugebildeten Hydroxylgruppe:



Die „ α “-Formen zeigen eine höhere spezifische Drehung als die „ β “-Formen. Dabei ist es gleichgültig, ob es sich um Isomere rechts- oder linksdrehender Grundkörper handelt.

Ein anschauliches Bild der räumlichen Anordnung von Zuckermolekülen geben die HAWORTH'SCHEN Formelbilder (Z_1), bei denen die nach oben und vorne gelegenen Valenzen durch dicke Striche hervorgehoben sind:



Neben der d-(+)-Glucose sind noch die anderen Hexosen zu erwähnen. Die d-(+)-*Galaktose*, die als Milchzuckerbaustein in der tierischen Milchdrüse gebildet wird und in den Cerebroside vorkommt, ist zusammen mit der d-(+)-*Mannose* ein Bestandteil fast sämtlicher Eiweißkörper. Während die Zucker rechtsdrehend sind, dreht die d-(—)-*Fructose* (Lävulose oder Fruchtzucker) die Ebene des polarisierten Lichtes nach links. Sie kommt in freier Form als Pyranose vor, um in ihrer wichtigsten Verbindung mit Glucose als Rohrzucker in der Furanoseform zu reagieren.

Der Fruchtzucker wird gelegentlich im Harn ausgeschieden. Er wird im Organismus leicht über seine Enolform in Glucose umgewandelt.

Von den abgewandelten Zuckern sind wegen ihrer biologischen Bedeutung noch die *Amino-* und die *Desoxy-Zucker* zu erwähnen. Die drei wichtigsten Vertreter der Aminozucker sind Glucosamin, Chitosamin und Chondrosamin. Die beiden letzteren Substanzen kommen als Bausteine ganz bestimmter und charakteristischer Eiweißkörper vor, während das Glucosamin offenbar in den meisten Eiweißkörpern aufgefunden wird.

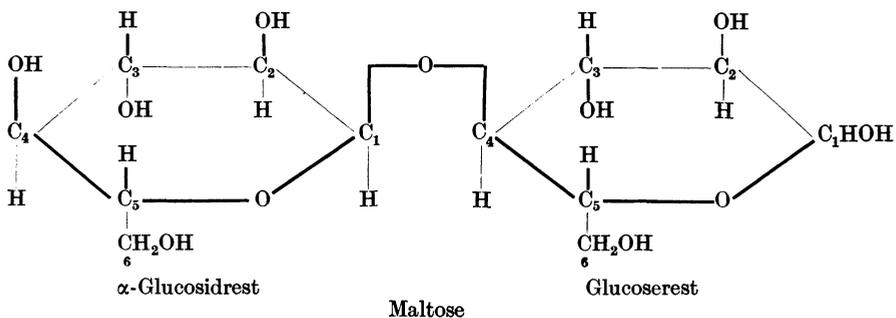
Für den ganzen Kohlehydratstoffwechsel sind die *Phosphorsäureester* für Um- und Abbau der Zucker von größter Bedeutung. Es wird dies in einem späteren Abschnitt noch ausführlich besprochen.

Oligosaccharide. Eine Gruppe höhermolekularer Zucker entsteht durch die Vereinigung von zwei oder mehreren Monosacchariden. Es tritt stets Wasser unter Bildung einer Ätherbrücke, der charakteristischen Glucosidbindung, aus. Tritt diese Bindung zwischen Acetalhydroxyl des einen Zuckers mit einer alkoholischen Hydroxylgruppe des anderen Zuckers auf, so entsteht ein Disaccharid vom *Maltosetyp*. Reagieren dagegen die Acetalhydroxyle beider Zucker miteinander, wird ein Disaccharid vom *Trehalosetyp* erhalten. Zucker der ersten Gruppe reduzieren und bilden Osazone, während diese Reaktionen bei der zweiten Gruppe wegen des Fehlens einer freien Acetalhydroxylgruppe vermißt werden.

Von den Oligosacchariden haben besonders die *Disaccharide* physiologische Bedeutung.

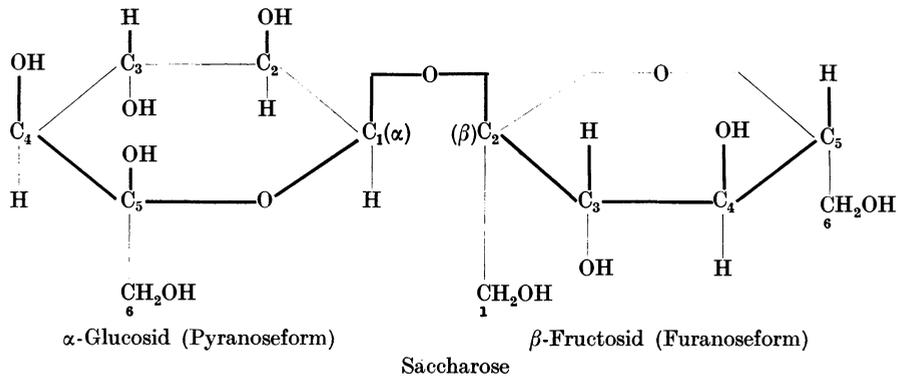
Der *Malzzucker* oder die Maltose entsteht beim fermentativen Abbau von Glykogen und Stärke. Er wird durch sein spezifisches Ferment Maltase oder durch Säurehydrolyse in zwei Moleküle Glucose gespalten.

Als Glucose- α -Glucosid hat er folgende Strukturformel:



Der *Milchzucker* oder die *Lactose* ist ein Glucose- β -Galaktosid und kommt in der tierischen Milch vor. Durch das Darmferment Lactase wird er in Glucose und Galaktose gespalten.

Der *Rohrzucker* oder die *Saccharose* ist das für die menschliche Ernährung wichtigste Disaccharid und wird heute in größtem Maßstab aus der Zuckerrübe gewonnen. Er ist ein α -Glucosido- β -Fructosid folgender Formel:



Das Ferment Invertin, das auch im Darm vorkommt, spaltet den Rohrzucker in Traubenzucker und Fruchtzucker. Während der Rohrzucker die Ebene des polarisierten Lichtes nach rechts dreht, tritt nach der Ferment- oder Säurehydrolyse eine Linksdrehung auf, die als *Inversion* bezeichnet wird. Sie kommt dadurch zustande, weil der freigewordene Fruchtzucker stärker nach links dreht als der Rechtsdrehung des Traubenzuckers entspricht.

Die drei obengenannten Disaccharide vergären sämtlich, nachdem sie vorher in ihre Grundelemente fermentativ gespalten wurden.

Polysaccharide. In den Polysacchariden sind Monosaccharide durch die Glucosidbindung zu großen Molekülen vereinigt.

Ihr undurchsichtiger Aufbau hat in den letzten Jahren eine gewisse Klärung erfahren. K. H. MEYER und MARK (Z_I) nehmen eine Micellenstruktur an. Nach ihrer Meinung kommen die Polysaccharide in ihrer Größe nicht in Einzelmolekülgröße vor, sondern eine verschieden große Zahl von Molekülen sind zur Micelle vereinigt. Die Röntgenspektrographie gab in ihren Faserdiagrammen einen Aufschluß über den sterischen Aufbau. Danach ist in der Cellulose der kleinste Baustein nicht die Glucose, sondern das Disaccharid Cellobiose. Die in verschiedener Größe durch Haupt- und Nebervalenzen aufgebaute Micelle gestattet es nicht, vom Molekulargewicht im strengsten Sinn zu sprechen, das hier Molar-gewicht genannt wird und eine Größe von mehreren Millionen hat.

Im Gegensatz zu MEYER und MARK vertritt STAUDINGER (Z_I) besonders auf Grund seiner physikalisch-chemischen Untersuchungen die Ansicht, die heute als sehr gut begründet gilt, daß bei den Hochpolymeren, wozu auch die Polysaccharide gehören, der kleinste Baustein nicht die Micelle, sondern ein Makromolekül ist. Dieses hat bei der Cellulose fadenförmige, langgestreckte Gestalt und polymerisiert bis zu mehreren Tausend.

Die *Stärke* ist für Mensch und Tier das wichtigste Kohlehydrat. Sie wird von den Pflanzen aus Kohlensäure und Wasser durch die Sonnenenergien über Formaldehyd mit Hilfe von Chlorophyll aufgebaut. Die Stärkekörner enthalten in der Randschicht mehr als 80% *Amylopektin*, das mit Phosphorsäure verestert ist, mit Wasser verkleistert und mit Jod eine Violett- bis Braunfärbung gibt. Die *Amylase* im Inneren des Stärkekorns ist phosphorsäurefrei, löst sich im Wasser ohne Quellung auf und gibt die charakteristische Blaufärbung mit Jod. Bei der Säurespaltung oder der Fermenteinwirkung von Amylase und Maltase entsteht aus Stärke ausschließlich Glucose. Hierbei werden verschiedene Zwischenprodukte, *Dextrine*, gebildet, die bereits reduzieren und bei der Jodreaktion mit zunehmendem Abbau eine Farbverschiebung von Blau nach Rot und Braun zeigen, aber als Achroodextrine keine Farbreaktion mehr geben.

Stärke \longrightarrow Amylodextrine \longrightarrow Erythro-dextrine \longrightarrow Achroodextrine \longrightarrow
Maltose \longrightarrow Glucose.

Das *Glykogen* ist die Stapelform des Zuckers im tierischen Organismus. Es kommt in fast allen Zellen vor und wird besonders in der Leber und Muskulatur angereichert. Bei der Hydrolyse mit Säure wird ebenfalls Glucose erhalten. Das Glykogen ergibt zwei verschiedene Spaltungsfractionen, die jedoch beide Phosphorsäure enthalten. Die eine Fraction ist leicht löslich und quillt mit Wasser nicht auf, während die andere kleistert und schwer löslich ist. Glykogen und Amylopektin werden heute für sehr nahe verwandte Stoffe gehalten.

Bei Stärke und Glykogen werden im Gegensatz zur Cellulose nicht Fadennmoleküle, sondern hochpolymerisierte Kugelmoleküle angenommen, die durch zahlreiche kürzere Nebenkette eine vielgestaltige räumliche Ausdehnung haben. Auch wird heute der Phosphorsäure eine wichtige Rolle als Baumaterial zuerkannt.

Zuckernachweisreaktion. Die gebräuchlichen klinischen qualitativen und quantitativen Zuckerreaktionen begründen sich auf das Reduktionsvermögen, die optische Aktivität und die Vergärbarkeit der Glucose.

a) *Qualitativ.* Bei der TROMMERSCHEN Probe wird Kupferoxydhydrat zu dem gelben Kupferoxydul reduziert. Die FEHLINGSche Probe beruht auf dem gleichen Prinzip. Nur wird hier das unlösliche Kupferoxydhydrat durch Komplexsalzbildung mit den alkoholischen Gruppen des Seignettesalz in Lösung gehalten. Im NYLANDERSCHEN Reagens reduziert der Zucker Wismuthydroxyd zu schwarzem metallischem Wismut.

b) *Quantitativ.* Eine sehr genaue, schnelle und auch einfache quantitative Bestimmungsmethode ist die *Polarisation*. Durch Verwendung von Röhren, die bei Glucose 18,92 cm lang sind, erübrigt sich jede Formelberechnung, da die abgelesenen Drehungsgrade gleich Prozent Zucker gesetzt werden können.

Eine ebenfalls sehr einfache und billige Bestimmungsmethode benützt die quantitative Spaltung des Zuckers in Kohlensäure und Wasser durch *Gärung*. Im LOHNSTENSCHEN Gärungsapparat kann man den Zuckergehalt direkt an einer Skala des aufsteigenden Schenkels ablesen.

Die *Blutzuckerbestimmung* wird heute am besten nach HAGEDORN-JENSEN ausgeführt. Das Prinzip beruht auf der jodometrischen Rücktitration einer überschüssigen alkalischen Kaliumferrocyanidlösung, von der eine dem vorhandenen Zucker äquivalente Menge vorher zu Kaliumferrocyanid reduziert wird.

Bei den *colorimetrischen* Methoden wird die Reduktion von Pikrinsäure zu Pikraminsäure unter Rotfärbung verwendet. Der Apparat von CRESCELIUS-SEIFERT gestattet ein einfaches Arbeiten. Leider ist diese Bestimmungsmethode gerade in den wichtigen Bereichen zwischen 120—180 mg-% nicht genau genug.

2. Verdauung und Resorption.

Die *Verdauung* der Kohlehydrate beginnt bereits im Mund. Die gekochte Stärke, als wichtigstes Kohlehydrat, unterliegt bei der innigen Durchmischung während des Kauens mit Speichel der sehr schnellen hydrolytischen Spaltung durch Ptyalin. Es entstehen Dextrine und Maltose. Diese fermentative Spaltung wird im Magen erst dann unterbrochen, wenn eine völlige Durchsäuerung eingetreten ist. Die gänzliche Aufspaltung der Stärke in Maltose setzt die Pankreasdiastase im alkalischen Dünndarmsaft fort. Die Maltose und andere Disaccharide der Nahrung, wie Rohrzucker und Milchzucker, werden durch Amylase, Maltase, Invertin und Lactase in Monosaccharide zerschlagen, die dann resorptionsbereit sind.

Diese Monosaccharide werden dann auf physikalischem und biologisch-chemischem Wege hauptsächlich im oberen Dünndarm aufgesaugt. Die Darmzotten, die von den Darmfalten wie kleine „Pumpwerke“ in den Chymus tauchen, zeigen eine rhythmische Bewegung. Sie verkürzen sich um etwa ein Drittel,

wahrscheinlich durch Kontraktion der glatten Muskulatur, unter dem Einfluß lokaler Reize (z. B. Galle, Pepton- und Sodalösungen). Durch diese lebhaftere Bewegung am Resorptionsepithel tritt nicht nur eine ständige Erneuerung der benetzten Oberfläche ein, sondern es konnte auch in Darmabschnitten mit bewegten Zotten eine größere Resorptionsgeschwindigkeit als in solchen mit ruhenden Zotten beobachtet werden [VERZÁR (Z_I)].

Tabelle 1.

	Resorption	
	nach 48 Stunden Hunger	nach 24 Stunden Hunger
Galaktose	110	
Glucose	100	100
Fructose	43	51
Dioxyaceton . . .		63
Mannose	19	
Xylose	15	
Arabinose	9	

(Resorptionsgeschwindigkeit der
Glucose = 100)

werden die Pentose wesentlich langsamer aufgesaugt, obwohl das kleinere Molekül die Zellscheidewand leichter durchdringen sollte! Die besondere Stellung der Darmschleimhaut wird offensichtlich, wenn man die Zuckerresorption aus Körperhöhlen oder subcutanen Depots untersucht. Während CORI und GOLTZ fanden, daß alle Zucker aus der Peritonealhöhle etwa gleich schnell resorbiert werden, konnte HIMWICH zeigen, daß Dioxyaceton, das aus dem Darm langsamer als die

Hexosen aufgesaugt wird, subcutan bedeutend schneller zur Verwertung gelangt.

Tabelle 2. Resorptionsgeschwindigkeit aus isoliertem Darmstück (Glucose=100). (WILBRANDT und LASZT.)

	Ohne Monojod- essigsäure	Mit Monojod- essigsäure
Galaktose	115	53
Glucose	100	33
Fructose	44	37
Mannose	33	25
Xylose	30	30
Arabinose	29	29

Die *selektive Resorption* der Hexosen aus dem Darm hat in den letzten Jahren eine vielseitige Bearbeitung erfahren. MAGEE und REID wiesen nach, daß Phosphat die Resorption verbessert, während WILBRANDT und LASZT diesen Vorgang als Phosphorylierung erkannten. VERZÁR (Z_I) und seine Mitarbeiter haben diese Vorgänge weitgehend geklärt. Durch Fermentgifte, wie Monojodessigsäure und Glucoside wird die selektive Resorption unmöglich ge-

macht, alle Zucker werden aus dem Darm mit etwa gleicher Geschwindigkeit, die der einfachen Diffusion entspricht, aufgesaugt.

Diese Störung tritt auch ein, wenn die Nebennieren exstirpiert werden. Auch dann sinkt die Resorptionsgeschwindigkeit auf die reinen Diffusionswerte ab. Durch Zugabe von Nebennierenrindenhormon wird die selektive Resorption wieder hergestellt. Hieraus schließt VERZÁR (Z_I), daß das Nebennierenrindenhormon die Phosphorylierung der Hexosen in den Darmwandzellen steuert und hierdurch das verstärkte Diffusionsgefälle wirksam wird. Nicht nur von der Nebenniere, sondern auch von anderen Inkretdrüsen wird die Resorption beeinflusst. Sowohl nach Hypophysektomie (BENNETT, RUSSELL und BENETT) als auch nach Thyreotektomie (ALTHAUSEN und STOCKHOLM) wird die Resorptionsgeschwindigkeit von Glucose deutlich vermindert. Umgekehrt besteht bei Thyreotoxikose oder nach Darreichung von Thyroxin (RUSSELL) eine Resorptionsbeschleunigung. Aus diesen Versuchen entsteht die Frage, ob

die Inkrete dieser Hormondrüse *direkt* oder *indirekt* an den Phosphorylierungsvorgängen im Darmepithel teilhaben. Da nach Exstirpation der Hypophyse die Nebennierenrinde atrophiert (CUTLY), und sich ähnliche Veränderungen auch nach Ausschaltung der Schilddrüse zeigen [VERZÁR (Z_I)], während bei vermehrter Darreichung oder Produktion der spezifischen Inkrete der einen oder anderen Drüse die Nebennierenrinde hypertrophiert, liegt es nahe, an die zentrale Bedeutung des Nebennierenrindenhormons, das von anderen Inkretedrüsen induziert wird, für die selektiven Resorptionsvorgänge zu denken. So sieht VERZÁR in diesen experimentellen Tatsachen den Beweis, daß die verminderte Glucoseresorption nach Hypophysektomie eine indirekte Wirkung über die Nebennierenrinde ist, da Cortin die selektive Resorption wieder weitgehend herstellt. Verwickelter und undurchsichtiger liegen die Dinge nach der bisherigen experimentellen Forschung dagegen bei der Schilddrüsenexstirpation, da durch das thyreotrope Hormon der Hypophyse zwischen dieser und der Schilddrüse in beiden Richtungen enge Wechselbeziehungen bestehen (FRANCK, WINTER und EMERY). Würde bei einem thyreoidektomierten und adrenal-ektomierten Tier durch Thyroxin die Glucoseresorption nicht wieder normal, so wäre eine direkte Wirkung der Schilddrüse auf die Resorptionsvorgänge unwahrscheinlich! Die selektive Resorption der Hexosen aus dem Darm ist eine Summenwirkung aller Inkretedrüsen, wobei der Nebennierenrinde wahrscheinlich eine führende Rolle zukommt.

Die Geschwindigkeit der Glucoseresorption aus dem Darm beträgt etwa 0,85 g/pro kg und Stunde, und ist über mehrere Stunden konstant und von der Menge und Konzentration der Glucosezufuhr unabhängig (CORI und CORI, MEYTHALER und SEEFISCH), die durch die Tätigkeit des Pylorus reguliert wird (MADDOCK). Die in der Zeiteinheit aufgesaugte Zuckermenge entspricht der spezifischen Leistung des Darmepithels, wobei es gleichgültig ist, ob es sich um nur eine Zuckerart oder ein Zuckergemisch handelt, das dann eben für seine einzelnen Komponenten eine gegenseitige Resorptionshemmung erfährt.

3. Intermediärer Kohlehydratstoffwechsel.

Die aufgesaugten phosphorylierten Zucker werden in der Darmwandzelle selbst wieder dephosphoryliert und erst dann ins Blut auf den Transportweg geschickt. Sie strömen durch die Pfortader der Leber zu. Das Pfortaderblut kann nach der Resorption größerer Kohlehydratmengen einen Glucosegehalt bis zu 0,4% aufweisen, während das aus der Leber abströmende Blut normalerweise die periphere Konzentration des Blutzuckers von 0,08—0,12% zeigt. Auf die Regulation des Blutzuckers wird in einem späteren Abschnitt ausführlich eingegangen. Die arteriovenöse Differenz des Blutzuckers beträgt beim Extremitätenblut etwa 4 mg-%.

Die Leber speichert die zuströmende Glucose und Fructose als *Glykogen*, um dem übrigen Organismus bei Bedarf sofort Glykose zur Verfügung stellen zu können. Das Glykogen wurde 1855 von CLAUDE BERNARD entdeckt, der auch zugleich die überragende Rolle der Leber für die Regulation des Kohlehydratstoffwechsels erkannte. Nicht der ganze Resorptionszucker wird in der Leber abgefangen und aufgebaut, ein Teil, der unter genauer Kontrolle der Leberfunktion steht, wie wir noch sehen werden, passiert die Leber unverändert und bewirkt in der Peripherie geringe Schwankungen des Blutzuckers. LAVRANCE sah eine enorm hohe Blutzuckerkurve nach Sturzentleerung, die durch eine Gastroenterostomie bedingt war. Einen reflektorischen Leberreiz durch das große Zuckerangebot vom Darm her, der zur vermehrten Rückverwandlung von Glykogen in Glykose und dadurch zum Blutzuckeranstieg führt, konnte

ERNST und v. MAGASSY ausschließen, indem sie eine direkte Proportionalität der Blutzuckerhöhe von der resorbierten Zuckermenge feststellten.

Der Glykogengehalt der Leber beträgt bei normaler Ernährung etwa 4—5% und zeigt rhythmische Tagesschwankungen mit den höchsten Werten nachts und mittags, den niedrigsten Werten vormittags und abends (FORSGREN, AGREN c. s.; HIGGINS c. s.). Er kann jedoch durch Kohlehydratmast bis auf etwa 20% erhöht werden, um jedoch bald wieder abzusinken teils durch Mobilisierung und Weitertransport, teils durch Umwandlung in Fett. Eine besondere Art der extremen „Glykogenanstauung“ ist in der Leber bei der Glykogenspeicherkrankheit nachweisbar, bei der wahrscheinlich auf Grund einer Fermententgleisung eine völlige Unfähigkeit des Organismus zur Kohlehydratverwertung besteht, da sich dieses Glykogen gar nicht oder nur in geringer Menge in Glucose zurückverwandeln läßt.

Glykogen kommt in jeder Gewebszelle vor. Neben der Leber findet es sich in einer ziemlich konstanten und wenig veränderlichen Menge in der gesamten *Muskulatur*. Der Durchschnittswert beträgt 0,5% und schwankt zwischen 0,5 bis 1,0%. Da die Muskulatur etwa 43% des Gesamtkörpergewichtes ausmacht, enthält sie absolut das meiste Glykogen.

Auch in der *Haut* und im *Fettgewebe* befindet sich ziemlich viel. Während im Hunger in den ersten 24 Stunden das Glykogen der Leber, des Fettgewebes und des Herzmuskels abnimmt, um dann langsam wieder durch Gluconeogenie anzusteigen, ist dies beim Skelettmuskel nicht der Fall. Er hält mit größter Zähigkeit seinen Glykogenbestand fast konstant, selbst bei schweren pathologischen Veränderungen, wie Diabetes mellitus, Hypoglykämie und Hepatektomie. Auch dieses ist ein Beweis, daß der Muskel auf Kohlehydrat angewiesen ist.

Das Glykogen ist nicht nur uneinheitlich zusammengesetzt, wie im chemischen Teil ausgeführt wurde, sondern es scheint auch auf Reize verschieden zu reagieren. McLEOD und DONHOFFER fanden nach Enthirnung einen deutlichen Unterschied in der Mobilisierbarkeit des Leberglykogens, je nachdem, ob die Tiere

Tabelle 3. Pankreaslose Hunde
90 Stunden ohne Insulin
(KOSTERLITZ und WEDLER).

Verfütterter Zucker	Leberglykogen %	Muskelglykogen %
15 g/kg Glucose . .	0,30	0,30
24 g/kg Glucose . .	0,27	0,56
20 g/kg Fructose . .	1,48	0,70
27 g/kg Fructose . .	6,70	0,85
20 g/kg Sorbit . . .	5,04	0,10
23 g/kg Sorbit . . .	4,30	0,82

vor den Versuchen mit Kohlehydrat oder mit Eiweiß und Fetten gefüttert waren. Im ersteren Fall trat auch nach Vagotomie und pharmakologischen Reizen eine schnelle Verminderung des Leberglykogens ein, während diese an den anders gefütterten Tieren nicht erfolgte. Daraus wurde geschlossen, daß Glykogen, durch Glykoneogenie entstanden, schwerer dissoziiert. Dies hängt vielleicht damit zusammen, wie v. PRZYLECKI nachwies, daß in der Leber der eiweißgebundene Glykogenanteil viel schwerer durch Fermente spaltbar ist als

der freie. Von den beiden Glykogenformen des Gehirns überwiegt das jodnegative „Pseudoglykogen“ beim Warmblüter über das echte Glykogen.

Als *Glykogenbildner* kommt hauptsächlich die Glucose in Frage. Fructose und Sorbit vermögen jedoch noch viel besser im pankreasdiabetischen Tier Glykogen zu bilden.

Die Glykogenbildung bei Galaktose erfolgt sehr langsam, obwohl sie nach den Untersuchungen von DEUEL c. s. wahrscheinlich sogar ein besserer Glykogenbildner als Glucose ist. Man macht in den Kliniken von dieser Eigenschaft der Galaktose als Leberfunktionsprüfung Gebrauch. Von den intermediären

Stoffwechselprodukten, die ebenfalls sehr leicht Glykogen bilden, sei vorerst nur die Muskelmilchsäure genannt.

Glykogenabbau. Über den Glykogenabbau und noch vielmehr über den Glykogenaufbau war bis vor wenigen Jahren noch nichts Näheres bekannt geworden. Die wichtige Frage von CLAUDE BERNARD, ob die Leberzellen bei der Glykoneogenie zuerst Zucker und aus diesem dann Glykogen synthetisieren oder aber in der Leber direkt ohne die Zuckerstufe Glykogen entsteht, konnte erst in der allerletzten Zeit hauptsächlich durch die hervorragenden Arbeiten der beiden CORIS (Z_I) und ihrer Mitarbeiter geklärt werden.

Bei diesen Arbeiten erwies es sich als notwendig und fruchtbar, die in den Gewebsextrakten enthaltenen Enzyme zu trennen oder die Fermentprozesse durch spezifische Gifte bei gewissen Stufen abzustoppen, um Einblick in die Teilreaktionen zu gewinnen. Diese Arbeitsweise hatte sich bereits bei der Aufklärung der Milchsäurebildung im Muskel bestens bewährt, worüber später noch berichtet wird. Die beim Glykogenauf- und -abbau wirksamen Fermente sind streng spezifisch, sie können lediglich durch Hormone und *Pharmaca sekundär* beeinflusst werden. Die alte Vorstellung, daß es die Diastase ist, die Glykogen zu Zucker spaltet, ließ sich aus vielen Gründen nicht halten. So enthielten mit RINGER-Lösung ausgewaschene und dann zerkleinerte Organe fast keine Diastase mehr; auch wurden beim diastatischen Glykogenabbau im Reagensglas zuerst Dextrine und Maltose erhalten, und erst ganz zuletzt ließ sich Glucose nachweisen (SOMOGYI, CARRUTHERS). Die erstgenannten Abbauprodukte wurden jedoch niemals in Leber oder Blut aufgefunden.

Wurde zu den dialysierten, diastasefreien Organextrakten Glykogen, anorganisches Phosphat und Adenylsäure unter anaeroben Bedingungen zugesetzt, so wurde Glykogen rasch abgebaut (CORI, COLOWICK und CORI). Das den Glykogenabbau einleitende Ferment wurde *Phosphorylase* genannt.

I. $\text{Glykogen} + \text{H}_3\text{PO}_4 \rightleftharpoons \text{Glucose-1-phosphat}$ (CORI-Ester).

Phosphorylase wird durch Phlorrhizin gehemmt, nicht durch mäßige Konzentration von Fluorid und Jodacetat. Das Co-Ferment ist die Adenylsäure.

Der bei Reaktion I entstehende CORI-Ester wird durch ein weiteres Ferment, die *Phosphoglucomutase*, das in allen Gewebsextrakten vorkommt, anaerob irreversibel durch eine intramolekulare Wanderung in Glucose-6-phosphat umgelagert. Als Co-Fermente wirken Mg^{++} -Ionen und Mn^{++} - und Co^{++} -Ionen.

II. $\text{Glucose-1-phosphat} \longrightarrow \text{Glucose-6-phosphat}$.

Die von LOHMANN in Gewebsextrakten aufgefundene *Isomerase* katalysiert dann weiter folgende Umwandlung:

III. $\text{Glucose-6-phosphat} \rightleftharpoons \text{Fructose-6-phosphat}$.

Da 80% des Glucose- und 20% des Fructoseesters im Gleichgewicht sind, wird dieser Ester auch *Gleichgewichtsester* (ROBISON-EMBDEN-Ester) genannt. Er wird stets im ruhenden Muskel gefunden und stellt das *Endprodukt* des *Glykogenabbaues* in Muskel-, Herz- und Gehirnextrakten dar.

Da der weitere Abbau des Gleichgewichtsesters in Leber und Muskel verschieden verläuft, ist eine getrennte Besprechung der Reaktionsabläufe dieser beiden Reihen notwendig.

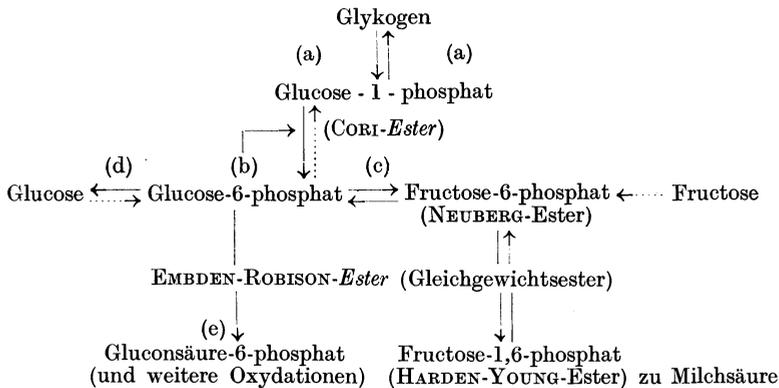
Glucosebildung aus Glykogen in der Leber. Aus Leberextrakten ließ sich von der Phosphorylase ein anderes Ferment abtrennen, das im Muskel nicht vorkommt und aus Hexosemonophosphat (Glucose-1-phosphat und Glucose-6-phosphat) durch Dephosphorylierung Glucose bildet. Es wurde *Phosphatase* genannt. Die aufeinanderfolgende Wirkung von Phosphorylase und dann

Phosphatase erklärt die Blutzuckerbildung aus dem Glykogen der Leber (CORI, CORI und SCHMIDT). Diese Fermente sind auch im lebenden Lebergewebe wirksam. Durch Phlorrhizin läßt sich sowohl in Leberschnitten als auch im Leberbrei (OSTERN und HOLMES) die Phosphorylasewirkung weitgehend hemmen, so daß kein wesentlicher Glykogenabbau eintritt. Aus diesen Tatsachen muß geschlossen werden, daß der Hauptweg des Glykogenabbaues in der Leber über das Glucose-1-phosphat geht.

Bildung von Glucose-1-phosphat und Gleichgewichtsester im Muskel. Bei der Reizung des Muskels entsteht in zunehmendem Maße ein schwer in Säure hydrolysierbarer Phosphatester (EGGLETON und EGGLETON, DAVENPORT und SACKS, LOHMANN), den CORI und CORI von den anderen Phosphatestern abtrennten und bestätigen konnten, daß es sich um Gleichgewichtsester handelte. Als diese Autoren jedoch beim Bebrüten von ausgewaschenem Muskelrückstand, der noch genügend Glykogen und Enzyme enthielt, nach Zugabe von kleinen Mengen Adenylsäure den Gleichgewichtsester erhielten, mußten sie feststellen, daß nach kurzem Bebrüten viel mehr organisches Phosphat nachweisbar war, als der reduzierenden Kraft entsprach. Es mußte in den Reaktionsendprodukten also noch ein unbekannter organischer Phosphorsäureester vorhanden sein. Er wurde durch CORI und CORI vom Gleichgewichtsester getrennt und als Hexose-1-phosphat erkannt, das heute den Namen CORI-Ester trägt. Er unterscheidet sich von den anderen Hexosemonophosphaten durch das Fehlen der reduzierenden Kraft, durch die sehr leichte Hydrolysierbarkeit in schwachen Säuren und durch die hohe spezifische Drehung. CORI, COLOWICK und CORI konnten durch die Synthese bestätigen, daß es sich um α -Glucose-1-phosphat handelt, das chemisch und biologisch völlig mit dem natürlichen Produkt übereinstimmt. Somit wurde der CORI-Ester als Zwischenprodukt zwischen Glykogen und der Bildung von Gleichgewichtsester erkannt.

Die Teilnahme von Phosphokreatin an diesen Reaktionsabläufen selbst konnte ausgeschlossen werden. Es ist indirekt damit verknüpft, da es abgebaut wird, wenn die Adenylsäure, die durch Phosphorylierung von Fructose-6-phosphat zu Fructose-1,6-phosphat aus Adenosintriphosphorsäure entsteht, wieder zu letzterer aufgebaut wird.

Glykogenabbau- und -aufbau (nach CORI).



Enzyme (wenn kein Buchstabe angegeben, sind die Enzyme unbekannt):

- | | |
|-------------------------|-------------------------------------|
| (a) Phosphorylase, | (d) Phosphatase, |
| (b) Phosphoglucumutase, | (e) Glucose-6-phosphatdehydrogenase |
| (c) Isomerase, | (Zwischenferment von WARBURG). |

Der Glykogenabbau zu Gleichgewichtsester läßt sich als „Hydrolyse“ durch Phosphorylierung kennzeichnen oder ausführlich, wie CORI schreibt: „Das Glykogenmolekül, welches aus einer α -glucosidischen Kette besteht, wird durch Veresterung jeder Glucoseeinheit mit Phosphorsäure am Kohlenstoffatom 1 zerschlagen, ein Prozeß, der als ‚Phosphorolyse‘ (PARNAS) bezeichnet worden ist. Bei diesem enzymatischen Prozeß spielt das Phosphorsäuremolekül die gleiche Rolle wie das Wassermolekül bei der ‚Hydrolyse‘ von Glykogen durch Diastase.“

Das vorstehende Schema stellt nochmals die ganzen chemischen und enzymatischen Zusammenhänge dar und leitet zu den weiteren Reaktionen des Gleichgewichtsesters über.

Nachdem die einzelnen Zwischenstufen des Glykogenabbaues mit ihren Reaktionsbedingungen klargestellt waren, mußte es eine verlockende Aufgabe sein, den Glykogenaufbau zu versuchen. Diese Synthese ist CORI (Z_I) und seinen Mitarbeitern in glänzender Weise gelungen.

Glykogensynthese. Glucose und Fructose werden, wie durch die gestrichelte Linie im obigen Schema gezeigt ist, in Leber und Niere phosphoryliert, doch laufen in diesen Organen noch Oxydationsprozesse parallel. Fructose wird unter aeroben Bedingungen in Leberschnitten schnell in Glucose umgewandelt. Fructose-6-phosphat dagegen wird anaerob in Leberschnitten rasch in Glucose und anorganisches Phosphat durch die hintereinander geschaltete Wirkung von Isomerase und Phosphatase gespalten (siehe Schema). CORI nimmt an, daß bei der Umwandlung von Fructose in Glucose der erste Schritt wahrscheinlich zu einer Phosphorylierung am Kohlenstoffatom 6 führt unter Sauerstoffverbrauch. Auch KALCKAR zeigte, daß Glucose und Fructose zuerst phosphoryliert werden, diese Phosphorylierung nur in Sauerstoff stattfindet und durch Phlorrhizin hemmbar ist. Eine Glykogenbildung aus Glucose-6-phosphat ist bisher mit enzymatischen Gewebsextrakten noch nicht gelungen, obwohl am intakten Muskel Glykogenbildung unter aeroben Bedingungen aus diesem Ester nachgewiesen wurde (CORI, CORI und HEGNAUER).

Bei den in vitro Versuchen muß deshalb noch der Weg von Glucose-6-phosphat zu Glucose-1-phosphat übersprungen werden. Zum letzten Schritt der Glykogensynthese wurde dieses mit gereinigter Phosphorylase, die sorgfältig von Diastase, Phosphorglucomutase und Phosphatase getrennt ist, mit Adenylsäure versetzt; Adenosintri-phosphorsäure und Inosinsäure sind nicht wirksam. Dabei wird anorganisches Phosphat frei und *Glykogen entsteht, das in allem die Eigenschaften des natürlichen Glykogens besitzt* (KIESSLING, CORI, CORI und SCHMIDT). Der Reaktionsablauf konnte durch Zusatz von sehr geringen Glykogenmengen (0,005%) stark beschleunigt werden. Weiterhin ergaben sich färbereich Unterschiede der synthetisch erhaltenen Glykogene, je nachdem, ob die Phosphorylase aus Hefe- und Leberextrakten oder aus solchen von Muskel, Herz und Gehirn gewonnen war.

Die synthetischen Glykogene konnten umgekehrt auch wieder mit Gewebsextrakten und anorganischem Phosphat in Glucose-1-phosphat zurückverwandelt werden.

Mit der Aufklärung dieser gesamten Zusammenhänge ist unsere Kenntnis über den intermediären Kohlehydratstoffwechsel gerade in dem wichtigen Punkt des Glykogenaufbaues und -abbaues wesentlich erweitert worden. Es wird jetzt leichter sein, den Kohlehydratstoffwechselstörungen nachzuspüren.

Der Gleichgewichtsester, als erstes stabiles Produkt des Glykogenabbaues im Muskel, erfährt weitere jedoch völlig verschieden verlaufende Umsetzungen. Er ist im Glykogenabbau das erste Reaktionsglied, das nachweislich oxydiert werden kann, da für den CORI-Ester eine Oxydation bisher nicht bewiesen werden konnte.

Oxydation von Glucose-6-phosphat. Vom Gleichgewichtsester zu weiteren Abbau- und Umwandlungsstufen führen zwei völlig verschiedene Wege. Oxydativ wird Glucose-6-phosphorsäure durch das von WARBURG und CHRISTIAN entdeckte Fermentsystem Co-Dehydrase I (Triphosphopyridinnukleotid), durch ein spezifisches Trägerprotein und durch das gelbe Atmungsferment weiter stufenweise abgebaut. Das erste Oxydationsprodukt ist das Gluconsäure-6-phosphat, das selbst wieder durch das gleiche Co-Ferment mit anderem Trägerprotein und anderen Dehydrasen weiter abgebaut wird.

Der *Fructose-6-phosphat*-Anteil des Gleichgewichtsesters ist nun seinerseits das *Ausgangsprodukt* für den *anaeroben Kohlehydratabbau im Muskel*.

Anaerober Kohlehydratabbau im Muskel. Im tätigen Muskel entsteht aus Hexose als erstes Stabilisierungsprodukt Milchsäure. Damit aus einer Hexose durch Zerteilung Milchsäure entstehen kann, mußten intramolekulare Umsetzungen angenommen werden.

NEUBERG nahm an, daß durch Abspaltung von 2 Molekülen Wasser Methylglyoxal entsteht und dieses unter fermentativer Wirkung von Glyoxalase unter Wiederanlagerung von Wasser Milchsäure bildet. Diese Anschauung hat sich als irrig erwiesen. Aus Methylglyoxal kann nur dann Milchsäure entstehen, wenn Glutathion als Co-Ferment anwesend ist. LOHMANN (Z_I) hat aber nachgewiesen, daß sich Milchsäure auch ohne Glutathion bildet! Ein weiterer, schwerwiegender Einwand ist darin zu sehen, daß aus Methylglyoxal stets nur die unphysiologische d-(—)-Milchsäure entsteht. Methylglyoxal konnte auch als Milchsäurevorstufe angesehen werden, weil es schon allein beim Stehen ohne Fermenteinwirkung aus Dioxyacetonphosphorsäure in eiweißhaltigen Lösungen entsteht und dann durch die weitverbreitete Methylglyoxalase leicht in Milchsäure umgewandelt wird.

Nach EMBDEN (Z_I) zerfällt Glucose in zwei Moleküle Glycerinaldehyd, Fructose in je ein Molekül Glycerinaldehyd und Dioxyaceton. Bei diesen Reaktionsabläufen ist die überragende Bedeutung der *intermediären Phosphorylierungen* nicht berücksichtigt, die wir schon beim Abbau des Glykogens kennengelernt haben.

Es war nur möglich, die Zwischenreaktionen, die zur Milchsäure führen, aufzuklären, wenn es gelang, den ganzen Reaktionsablauf in die einzelnen Teilreaktionen, die einander anschließen, aufzulösen und die entstandenen Zwischenprodukte zu isolieren. Da diese ganzen intermediären Umsetzungen durch Ferment- und Co-Fermentsysteme gesteuert werden, gelang es EMBDEN, MEYERHOF, LOHMANN und PARNAS (Z_I) durch Anwendung spezifischer Fermentgifte, die den Fortgang der Umsetzungen bei bestimmten Reaktionsprodukten hemmen und deren Anreicherung ermöglichen, Einblick in dieses Stoffwechselgeschehen zu gewinnen und die ganzen Reaktionsabläufe bis zur Milchsäure aufzuklären. Durch Natriumfluorid häuft sich im Muskelbrei Hexosediphosphorsäure an, und es entsteht langsam ein Gemisch von Phosphoglycerinsäure und Glycerinphosphorsäure (EMBDEN, DEUTICKE und KRAFT), wobei die Stufe der Triosephosphorsäuren (Dioxyacetonphosphorsäure und d-Glycerinaldehydphosphorsäure) durchlaufen wird (siehe Formelgruppe I, Abb. 1), die durch eine CANNIZZAROSCHE Reaktion zu den zuerst genannten Produkten dismutiert werden. Monobrom- und Monojodessigsäure dagegen hemmen diese Dismutation und es entstehen im Muskelbrei neben einer Anhäufung von Hexosediphosphorsäure gerade die Triosephosphorsäuren. Die anfallende 3-Phosphoglycerinsäure (Formelgruppe II, Abb. 1) geht über 2-Phosphoglycerinsäure und dann weiter unter Wasserabspaltung in Phosphobrenztraubensäure über. Diese zerfällt hydrolytisch in Brenztraubensäure und Phosphorsäure [LOHMANN und MEYERHOF (Z_I)].

Für die weitere Aufklärung des anaeroben Hexoseabbaues im Muskel mußte sich von der Brenztraubensäure der Weg zur natürlichen Milchsäure zeigen lassen. Brenztraubensäure allein zum Muskelbrei hinzugegeben, ergibt keine Milchsäure. Zusammen mit d-Glycerinaldehydphosphorsäure dagegen, die beim Zerfall von Fructose-1,6-Diphosphorsäure entsteht, wurde jedoch die natürliche 1-(+)-Milchsäure festgestellt. EMBDEN (Z_I) nahm an, daß die Brenztraubensäure zu Milchsäure durch die Glycerinphosphorsäure reduziert, während diese selbst zu Glycerinaldehydphosphorsäure oxydiert wird, und erneut in das ganze Reaktionsgefüge eintreten kann. MEYERHOF machte aber geltend, daß dieser Weg der Glykolyse bis zur Milchsäure nicht der Hauptweg sein kann, weil die Reaktionsgeschwindigkeit der Umwandlung von Glykogen bzw. Glucose durch Hexokinase viel schneller vor sich geht als bei der Reduktion der Brenztraubensäure durch Glycerinphosphorsäure. Er konnte nachweisen, daß die Brenztraubensäure dagegen durch Triosephosphorsäure mit der zu erwartenden Geschwindigkeit reduziert wird.

MEYERHOF hat das Milchsäurebildungsschema von EMBDEN demzufolge abgeändert. Es ist in Abb. 1 wiedergegeben. Der linke Teil dieser Abbildung verzichtet auf die chemischen Formeln und die Zuordnung der zahlreichen spezifischen Fermente. Diese Zusammenhänge sind auf der rechten Seite der Abbildung aufgezeichnet und wiederum zu den einzelnen Ablaufstufen links in Beziehung gesetzt. So ist es möglich, aus dieser Abbildung den gesamten Vorgang der Milchsäurebildung im Muskel zu erkennen.

Hexosediphosphorsäure wird in Triosephosphorsäure gespalten und weiterhin zu Glycerinphosphorsäure und Phosphoglycerinsäure dismutiert (Stufe 1). Die letztere Säure wird in Phosphobrenztraubensäure umgewandelt (Stufe 2) und überträgt ihre Phosphorsäure auf Hexose. Dadurch entsteht Hexosediphosphorsäure und Brenztraubensäure (Stufe 3). Diese drei Stufen werden als Induktionsperiode zusammengefaßt. Die 4. Stufe bringt die entscheidende Umwandlung der Reaktionsprodukte zu Milchsäure. Die entstandene Hexosediphosphorsäure bildet wiederum Triosephosphorsäure, die aber jetzt mit der in Stufe 3 entstandenen Brenztraubensäure dismutiert, wodurch Milchsäure entsteht und die gebildete Phosphoglycerinsäure erneut bei Stufe 2 in Reaktion tritt. Gleichzeitig wird ein Molekül Hexose bzw. Hexosemonophosphorsäure zu Hexosediphosphorsäure phosphoryliert. So bildet sich ein stationärer Zustand der Milchsäurebildung heraus, ohne daß die Stufe 1 durchlaufen werden muß.

In der *Triosephosphorsäure ist die Reaktionsform des Zuckers* gefunden, die sich direkt mit Brenztraubensäure zu Milchsäure umsetzt.

Wir haben schon bei der Besprechung des Glykogenabbaues dargelegt, daß Glucose-6-phosphat weiter oxydiert werden kann. Der oxydative Abbau der Kohlehydrate im Muskel geht auch daraus hervor, daß ein in Sauerstoff arbeitender Muskel unter besonderen Versuchsbedingungen keine Milchsäure bildet. Und trotzdem verschwindet Kohlehydrat!

MEYERHOF hat das weitere Schicksal der im Muskel anaerob gebildeten Milchsäure untersucht. Dabei wurde festgestellt, daß diese Milchsäure wieder verschwindet, wenn der Muskel in Sauerstoff verbracht wird. Dafür wird im Muskel Kohlehydrat wieder aufgebaut, jedoch in einer geringeren Menge als ursprünglich vorhanden war. Ein Teil der Milchsäure wird verbrannt, um die Energie für die Kohlehydratresynthese zu liefern. MEYERHOF hat den Oxydationsquotienten der Milchsäure bestimmt:

$$\frac{\text{Verschwundene Milchsäure}}{\text{Verbrannte Milchsäure}} = O \cdot Q = 3-6.$$

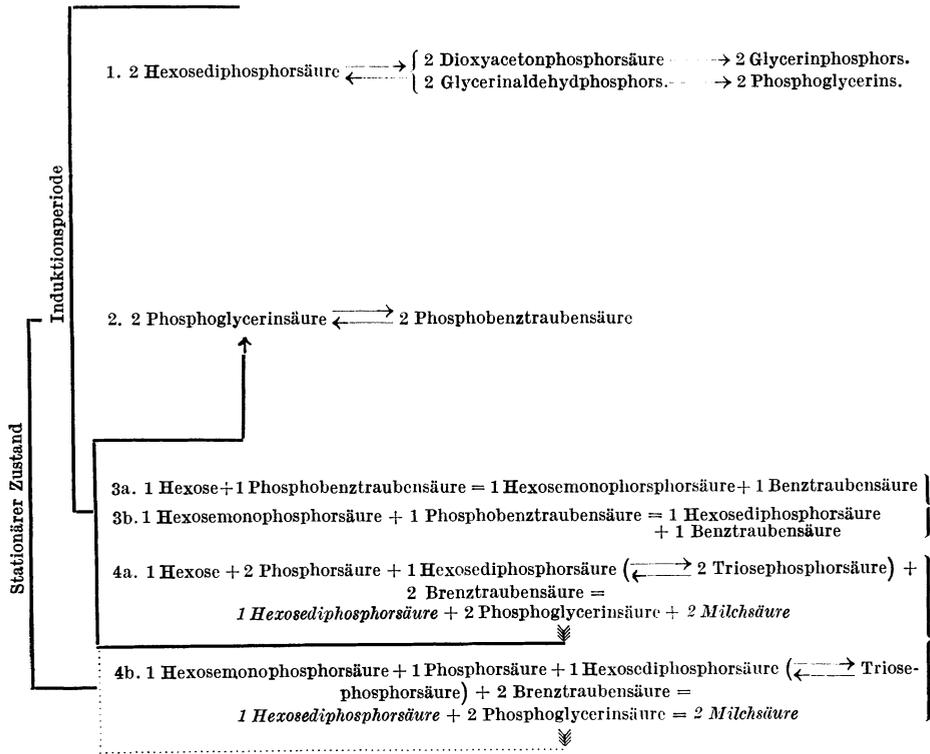
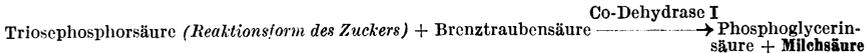
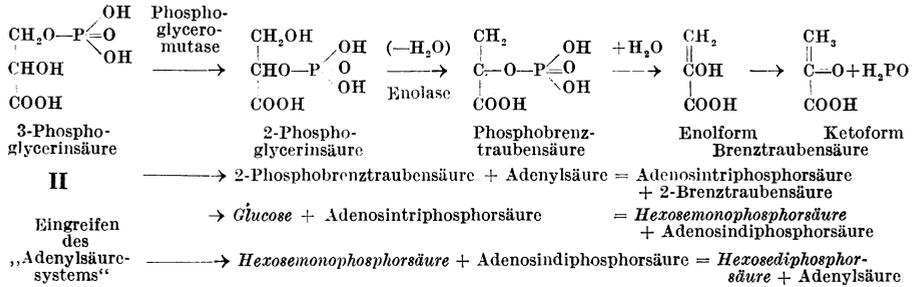
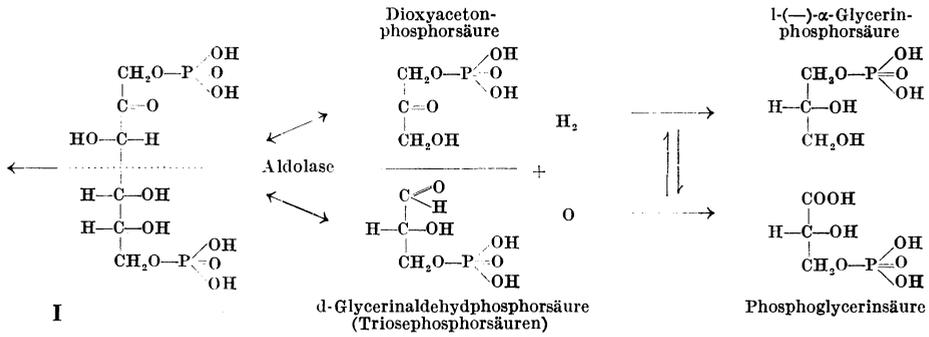


Abb. 1. Hauptweg

Der Quotient ist nicht konstant und besagt, daß $\frac{1}{3} - \frac{1}{6}$ im Durchschnitt $\frac{1}{5}$ verbrannt und der Rest wieder aufgebaut wird. In dieser ökonomischen Maßnahme des Organismus, mit dem wertvollen Kohlehydratmaterial und dessen hochwertigen Abbauprodukten möglichst sparsam umzugehen, ist ein Kreislauf der Kohlehydrate begründet [EMBDEN, v. NOORDEN (Z)]. Der Glykogenaufbau aus Muskelmilchsäure erfolgt nur zum kleinsten Teil in der Muskulatur und wahrscheinlich fast ausschließlich in der Leber.

RIESSER tritt jüngst wieder sehr nachdrücklich dafür ein, daß die chemischen Abläufe der *Restitution*, worunter die Glykogenwiederherstellung zu verstehen ist, scharf von der *Erholung* des Muskels *getrennt werden müssen*. Wir wissen heute, daß das Muskelglykogen für die Kontraktionsenergie nicht die direkte Quelle ist [LUNDGAARD, EMBDEN, OKAGAWA, EMBDEN und JOST JOKL, sondern der *Blutzucker*. Die bei der Arbeit des Muskels gebildete Milchsäure wird normalerweise größtenteils in der Leber zu Glykogen wieder aufgebaut, obwohl auch der Muskel Glykogen resynthetisieren kann (MEYERHOF), die aber unter normalen Verhältnissen am intakten Organismus nicht tut. Es ist RIESSER zuzustimmen, wenn er hervorhebt, daß offenbar der atmenden Zelle die Bedingung für den Glykogenzerfall fehlen, in der erstickenden Zelle dagegen als Folge der Anaerobiose vorhanden sind. Auch für die „aerobe Glykogenolyse“ gilt das gleiche. Hier spielen Gewebsschädigungen, aber auch „Ablenkungen“



der Milchsäurebildung.

der Energieverwertung, wie sie durch die Arbeit einer ruhenden Zelle auftreten, eine nicht unwichtige Rolle.

Die Bedeutung der Oxydationssteigerung und Energielieferung bei der Arbeit, und der Parallelismus zwischen Glykogenabnahme und Milchsäurebildung bestimmte RIESSER, zwei verschiedene Arten von Vorgängen klar zu trennen. Unter *trophischen* Vorgängen versteht er unspezifische für das geordnete Leben einer ruhenden Zelle notwendige Reaktionen, die, unabhängig von der Art der Funktion, allen lebenden Zellen eigen sind. *Funktionelle* Vorgänge werden dagegen in spezifische Weise ausschließlich durch die Zellfunktion gesteuert. Mit diesen Erkenntnissen stellt RIESSER die These auf, „daß der zugleich mit der Kontraktion einsetzende gesteigerte Sauerstoffverbrauch einem anderen Vorgang dient als der Verbrauch im anschließenden Erholungs- bzw. Ruheumsatz, daß es sich um zwei verschiedene Systeme, ja um zwei verschiedene Orte des Stoffwechsels handelt: Die funktionellen und die trophischen.“ Bei Muskelarbeit wird die Koppelung zwischen Oxydationsenergie und Struktur-erhaltung unterbrochen, es kommt zur „aeroben Glykogenolyse“. Die Oxydationsenergie des trophischen Systems wird diesem durch Arbeit entzogen und auf das funktionelle Arbeit leistende System abgelenkt. Zur Stützung dieser Theorie haben RIESSER und MIURA nachgewiesen, daß die Formver-änderungen des Muskels bei der Kontraktion für den Umfang der Glyko-

genolyse mit verantwortlich sind und die trophischen Dissimilationsvorgänge verstärken.

Die Besprechung der rein chemischen Vorgänge beim Kohlehydratabbau hat die *energetische Seite* der *Muskelkontraktion* bisher noch nicht berührt. Die Darlegung dieser Zusammenhänge ist notwendig, weil gerade hier sinnfällig wird, wie sehr die Phosphorylierungs- und Dephosphorylierungsprozesse den ganzen Chemismus der Muskelkontraktion mit ihrer Wärmetönung beherrschen.

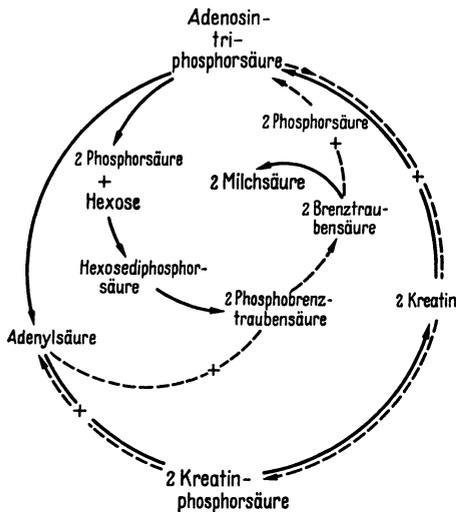


Abb. 2. Zusammenhang der chemischen Prozesse bei der Muskelkontraktion. Fett gedruckt sind die Ausgangs- bzw. Endprodukte. Der große äußere Kreis stellt die LOHMANNsche Reaktion vor, der gestrichelte Kurvenverlauf die PARNASSCHE Reaktion. Der ausgezogene innere Kurvenzug den Kohlehydratstoffwechsel.

Bei der Muskelkontraktion bestehen zwei sich ablösende Phasen: die *initiale* und die *verzögerte* Wärmebildung. Dabei stellte sich heraus, daß die initiale Wärmebildung, die aerob und anaerob gleich groß ist, nicht durch exotherme Prozesse, die zu Milchsäurebildung führen, entsteht. Gerade die Entdeckung der „verzögerten Milchsäurebildung“ durch EMBDEN (Z_I) und LEHNARTZ (Z_I), die noch eine Zeitlang über die eigentliche Kontraktionsphase des Muskels hinaus wirksam ist, und die Möglichkeit der Muskelkontraktion bei Halogenvergiftung ohne Milchsäurebildung (LUNDSGAARD) sprechen dagegen. Es müssen also andere, nicht direkt milchsäurebildende exotherme Reaktionen bei der Kontraktion wirksam sein, welche die Energie für die initiale Wärmetönung liefern!

Die verzögerte Wärmebildung dagegen, die während der Erholungsphase auftritt, ist anaerob sehr gering und

erreicht erst aerob die gleiche Größenordnung wie die initiale Wärmebildung. Sie ist wohl ohne Zweifel auf Beseitigung durch Oxydation in der Muskulatur zurückzuführen.

MEYERHOF (Z_I) und LOHMANN (Z_I) fanden im Zerfall von Phosphokreatin zu Kreatin und Phosphorsäure, dann weiter in der Spaltung von Adenosintri-phosphorsäure in Adenylsäure und Phosphorsäure zwei eng miteinander gekoppelte Reaktionen, die anaerob und exotherm verlaufen. LOHMANN stellt folgende Gleichungen auf:

1. Adenosintri-phosphorsäure = Adenylsäure + 2 Phosphorsäure.
2. Adenylsäure + 2 Kreatinphosphorsäure = Adenosintri-phosphorsäure + 2 Kreatin.

Durch den Zerfall von Adenosintri-phosphorsäure entsteht Adenylsäure und Phosphorsäure. Diese Adenylsäure wird durch die Phosphorsäure, die bei der Spaltung von Phosphokreatin frei wird, wieder zu Adenosintri-phosphorsäure aufgebaut. Dabei entsteht freies Kreatin. Die in der ersten Gleichung freiwerdende Phosphorsäure kann nun selbst wieder Hexose zu Hexosephosphorsäure phosphorylieren, um somit wieder erneut am Beginn der für den Kohlehydratabbau einsetzenden chemischen Umformungsprozesse einzugreifen.

Dieser LOHMANNschen Reaktion, die Einblick in den Abbau von Adenosintri-phosphorsäure und Phosphokreatin vermittelt, steht die PARNASSCHE Reaktion gegenüber, die den Aufbau des Phosphokreatins ihrerseits erklärt:

1. Adenylsäure + 2 Phosphobrenztraubensäure = Adenosintri-phosphorsäure + 2 Brenztraubensäure.
2. Adenosintri-phosphorsäure + 2 Kreatin = 2 Kreatinphosphorsäure + Adenylsäure.

In der Abb. 2 hat LEHNARTZ versucht, die ganzen chemischen Zusammenhänge bei der Muskelkontraktion darzustellen. Die Verbindungsstelle des inneren Kreises, der den Kohlehydratstoffwechsel aufzeigt, mit dem äußeren Kreisystem, das die Phosphorylierungs- und Triphosphorylierungsvorgänge um das Phosphokreatin zeigt, ist die Phosphobrenztraubensäure. Ihre ungestörte Entstehung und Spaltung garantiert die Funktion des Phosphokreatins und damit den regelrechten Ablauf der chemischen und thermischen Vorgänge bei der Muskelkontraktion.

Diese hat LOHMANN in folgendes Schema geordnet:

	anaerob	Adenylsäure + 2 Phosphorsäure: 0,09 cal.
1. Adenosintri-phosphorsäure	←→	
	anaerob	Kreatin + Phosphorsäure: 0,23 cal.
2. Kreatinphosphorsäure	←→	
	anaerob u. aerob	und
	anaerob	2 Milchsäure: 1,2 cal.
3. Glykogen	←→	
	aerob	
	+ 3 O ₂	3 CO ₂ + 3 H ₂ O: 30—60 cal.
4. Milchsäure	←→	

1 g Froschmuskel enthält soviel Adenosintri-phosphorsäure und Kreatin-phosphorsäure, daß bei anaerober Tätigkeit 0,09 bzw. 0,23 cal. entstehen. Unter gleichen Bedingungen kann aus dem Glykogengehalt bei einem Tätigkeitsmaximum von 0,4% Milchsäure 1,2 cal. pro Gramm Muskel entstehen. Kann die Milchsäure durch Sauerstoffzusatz dagegen verbrannt und so beseitigt werden, dann liefert das Muskelglykogen dauernd Energie nach, die bei einem Glykogengehalt von 0,5—1% 30—60 cal. ausmacht. Die Rolle des Glykogens als Energiequelle ist ganz offensichtlich.

Das Muskelglykogen wird ständig durch den Blutzucker von den Glykogen-vorräten der Leber ergänzt. Ob der Muskel den Blutzucker wiederum zuerst zum Muskelglykogen aufbauen muß, bevor eine Verwertung möglich ist, oder ob der Blutzucker direkt verwertbar ist, kann noch nicht entschieden werden. Die Kohlehydratstoffwechselfvorgänge in der Leber und in der Muskulatur gehören aufs engste zusammen.

Anaerober Kohlehydratabbau in der Hefe. Der Kohlehydratabbau in der Hefe hat eine große Ähnlichkeit mit dem in der Muskulatur. Der erste Teil der Gärung, die Angärung, zeigt die gleichen Teilreaktionen. In dem nachfolgenden Schema der alkoholischen Gärung nach MEYERHOF sind die einzelnen Teile der Reaktionsabläufe der Angärung und des stationären Zustandes wieder gegeben.

Es ist wiederum die Hexosediphosphorsäure, welche die Folge der Reaktionen einleitet. Sie zerfällt in die Triosephosphorsäure (a₁), die dann zu Phosphoglycerinsäure und Glycerinphosphorsäure (a₂) dismutiert werden. Die Phosphoglycerinsäure (a₃) wird in Phosphobrenztraubensäure umgewandelt, aus der freie Brenztraubensäure (a₄) entsteht, indem das freiwerdende Phosphat sofort mit einem neuen Glucosemolekül unter erneuter Bildung von Hexosediphosphorsäure reagiert. Von der Entstehung der Brenztraubensäure ab trennen sich nun die Wege der alkoholischen Gärung und der Milchsäurebildung. Die Brenztraubensäure der Gärung wird durch die Carboxylase und deren Co-Ferment,

Schema der alkoholischen Gärung nach MEYERHOF.

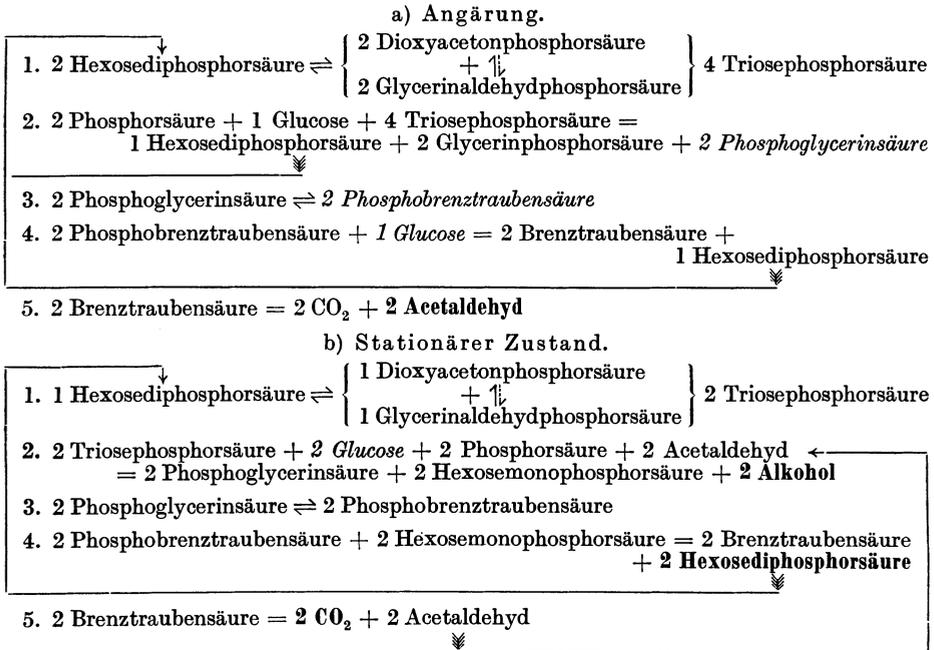
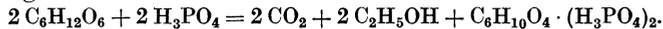


Abb. 3. Schema der alkoholischen Gärung nach MEYERHOF.

die Co-Carboxylase, den Phosphorsäureester des Vitamins B₁ (LOHMANN und SCHUSTER) in Acetaldehyd und CO₂ gespalten. Mit dieser Reaktion ist die Angärung beendet. Der jetzt folgende stationäre Zustand ist dadurch gekennzeichnet, daß sich durch Dismutation der Triosephosphorsäure und Acetaldehyd (b₂), der von der Angärung her bereitsteht, Alkohol und Phosphoglycerinsäure bildet. Die dabei entstehende Phosphoglycerinsäure ihrerseits wird zu Brenztraubensäure und Hexosediphosphorsäure (b₃, b₄) umgebildet, die erneut in den Gärungszyklus eintritt. Die Bilanzgleichung des stationären Zustandes entspricht der von HARDEN und YOUNG entdeckten Gleichung der alkoholischen Gärung:



Die Fermentleistungen bei diesen Gärungsabläufen werden durch die „Zwischenfermente“ [WARBURG (Z_I)], die spezifische Eiweißkörper sind, katalysiert. Dabei steht das Protein A mit der Phosphorylierung, das Protein B mit den Gleichgewichtsreaktionen durch die Co-Dehydrase I in enger Beziehung.

Oxydativer Kohlehydratabbau. Die Zucker werden bei der Oxydation stets über die Stufe der Brenztraubensäure abgebaut. Dabei ist es gleichgültig, ob hierbei Phosphorylierungen eine Rolle spielen oder nicht. Auch die Milchsäure, die zu CO₂ und Wasser verbraucht wird, geht diesen Weg (HAHN). KNOOP und MARTINS, sowie KREBS und Mitarbeiter konnten zeigen, daß sich die Brenztraubensäure mit Oxalessigsäure zu Citronensäure verbindet, wobei durch eine Reaktionsfolge der im folgenden Schema wiedergegebene Zyklus entsteht.

Hierbei wird auch die α -Ketoglutarsäure gebildet, die durch „Umaminierung“ enge Beziehungen zum Eiweißstoffwechsel schafft. SZENT-GYÖRGYI (Z_I) und Mitarbeiter wiesen ihrerseits wiederum auf die große Bedeutung von Bernstein-säure und Oxalessigsäure für die biologischen Oxydoreduktionen hin.

Für den *Acetaldehyd*, der bei der Endoxydation der Kohlehydrate in großer Menge anfällt, ergeben sich verschiedene Möglichkeiten des Abbaues. 2 Moleküle Acetaldehyd reagieren durch die CANNIZZAROSCHE Umlagerung miteinander, indem ein Molekül Acetaldehyd zu Äthylalkohol reduziert und dadurch das andere Molekül zu Essigsäure oxydiert wird. Diese kann jedoch auch durch direkte Oxydation aus Acetaldehyd entstehen.

Der Abbaueweg der Essigsäure führt durch Dehydrierung über Bernsteinsäure zur Fumarsäure, aus der durch Wasseranlagerung Äpfelsäure entsteht, die dann durch weitere Dehydrierung Oxalessigsäure bildet. Sie wird in direkter Reaktionsfolge zuerst zu Brenztraubensäure und dann weiter zu Acetaldehyd decarboxyliert. Acetaldehyd führt aber auch durch Aldolkondensation zu den Acetonkörpern, die der menschliche Organismus bei der Zuckerkrankheit vermehrt bildet und ausscheidet.

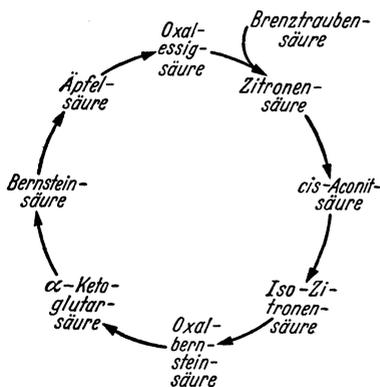
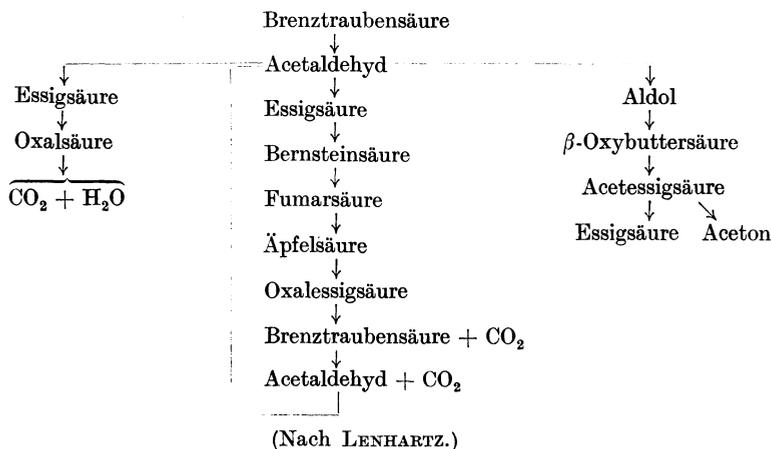


Abb. 4. Schema des Brenztraubensäure-abbaus (KREBS; KNOOP; MARTIUS.)

Die verschiedenen Abbauewege des Acetaldehyds gibt das folgende Schema wieder:



Diese ganzen Reaktionen beim Abbau der Kohlehydrate führen zu Zwischenprodukten, die auch zum Teil beim Abbau der Fette und Eiweißkörper vorkommen. Damit ist auch die Basis gegeben, auf der der gesamte intermediäre Stoffwechsel beruht, und von der aus die gegenseitige Beeinflussung und die Überleitung von einer zur anderen Energiestoffgruppe gewährleistet ist.

4. Gluconeogenie.

Für die Versorgung des Organismus mit Kohlehydrat ist von entscheidender Bedeutung, ob dieser wichtige Energiestoff als Kohlehydrat mit der Nahrung aufgenommen werden muß oder ob der Organismus in der Lage ist, Kohlehydrat auch aus Eiweiß oder Fett im intermediären Stoffwechsel bereitzustellen. Die Bildung von Glykogen aus Zucker oder Zuckerderivaten wird Glucogenie

genannt. Im Gegensatz hierzu bezeichnet man die Glykogenbildung aus Nicht-Kohlehydraten als *Gluconeogenie*.

Zuckerbildung aus Eiweiß. Die Klinik der Zuckerkrankheit machte schon lange vor den entscheidenden experimentellen Arbeiten darauf aufmerksam (KÜLZ, NAUNYN), daß beim schweren Zuckerkranken auch bei vollkommen kohlehydratfreier Kost sehr große Mengen Glucose im Harn ausgeschieden werden, die nicht aus Kohlehydraten stammen können und deshalb „Extrazucker“ genannt wurden. Dabei wurde als die wichtigste Zuckerquelle Eiweiß angesehen. Durch Bilanzuntersuchungen wurde dies durch ALTKINSON, RAPPERT und LUSK endgültig bewiesen. Die starke Vermehrung der Stickstoffausscheidung im Harn von Diabetikern beim Vergleich mit Gesunden veranlaßte MINKOWSKI den Quotienten $D/N = \text{Dextrose/Stickstoff}$ aufzustellen, den er für den experimentellen Pankreasdiabetes mit etwa 2,8 angab. DU BOIS fand $D/N = 3,65$, das würde bedeuten, daß etwa 80% des zugeführten Eiweißes in Kohlehydrat verwandelt würden, FR. v. MÜLLER errechnete eine Umwandlung von 64%, GRAFE (Z) nimmt dagegen nur 50% an. Ähnliche Werte wurden auch beim Phlorrhizindiabetes erhalten. Da aus 100 g Eiweiß theoretisch maximal 112 g Glucose gebildet werden können, errechnet sich der höchste D/N -Wert auf 7:1, wenn der gesamte Eiweißkohlenstoff in Zucker überführt wird. Dies ist sicherlich nicht der Fall, da nicht alle Aminosäuren Zuckerbildner sind. Durch die älteren Arbeiten von EMBDEN, RINGER und LUSK und zahlreiche jüngere Arbeiten wurde festgestellt, daß es Aminosäuren gibt, die sich teils als Zuckerbildner, teils als Acetonbildner erwiesen haben. Daneben gibt es auch noch einige Aminosäuren, die weder Zucker noch Aceton bilden, hierzu gehören Tryptophan und Lysin.

Zuckerbildende Aminosäuren: Glykokoll, Alanin, Aminobuttersäure (?), Cystin, Serin (?), Asparaginsäure, Glutaminsäure, Oxyglutaminsäure, Phenylalanin, Prolin, Arginin und Ornithin, wahrscheinlich auch Valin und Tyrosin.

Ketonkörperbildende Aminosäuren: Leucin, Isoleucin und Tyrosin.

Die genauen chemischen Reaktionsabläufe, die zur Zuckersynthese führen, sind noch nicht geklärt. Eine der ersten Reaktionen, der die Aminosäuren auf diesem Wege unterliegen, ist sicherlich die oxydative Desaminierung, wobei Brenztraubensäure entsteht, die dann auch von der Leber zu Milchsäure reduziert werden kann. Die Aminodicarbonsäuren, die Diaminosäuren und auch das Prolin, das durch Ringsprengung zu einer solchen wird, finden wahrscheinlich über die Bernsteinsäure den Anschluß an den Kohlehydratstoffwechsel.

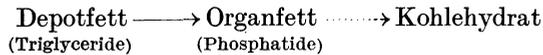
Der MINKOWSKISCHE Quotient D/N von etwa 2,8, der beim pankreaslosen Tier die Bildung von Extrazucker aus Eiweiß beweisen soll, setzt als konstant voraus, daß nicht in wechselndem Maße und in Abhängigkeit von dem Ernährungszustand des Tieres auch anderes Energiematerial, z. B. Fett in Zucker verwandelt wird. Die Untersuchungen beim diabetischen Menschen haben keine übereinstimmenden Ergebnisse gezeigt, die auf die Verschiedenheit der Versuchsbedingungen zurückgeführt wurden. In letzter Zeit hat SOSKIN an den MINKOWSKISCHEN Versuchen scharfe Kritik geübt und die Ergebnisse in eigenen Versuchen nachgeprüft. Während MINKOWSKI unter erschwerten Versuchsbedingungen in der Vorinsulinära arbeitete und seine Hunde nur kurze Zeit lebten, gelang es SOSKIN seine Tiere, die er nach der Operation erst mit Insulin in einen guten Allgemeinzustand brachte, nach Absetzen des Insulins 5 Wochen am Leben zu erhalten. MINKOWSKI wählte bei 9 Hunden beliebige 31 Tage für die Errechnung eines Quotienten aus. SOSKIN dagegen untersuchte 10 Hunde an 138 unausgewählten Tagen. Beim Vergleich der beiden Versuchsreihen, bei denen sowohl die ersten Tage nach der Operation als auch die letzten

Tage vor dem Tod unberücksichtigt blieben, fand SOSKIN, daß die D:N-Verhältnisse nicht, wie MINKOWSKI annahm, eine Konstante darstellen, sondern im Anfang eines jeden Versuches hoch sind und dann stetig und langsam abfallen: während das Tier an Gewicht verliert und seine Fettbestände aufbraucht. Dabei wurden D:N-Verhältnisse festgestellt, die für 2 Wochen weit unter 2,0:1 lagen! Bereits vor SOSKIN haben PFLÜGER, EMBDEN und SALOMON, MACLEOD und MARKOWITZ ebenfalls keinen konstanten D:N-Quotienten von 2,8:1 auffinden können. CHAIKOFF und Mitarbeiter machen in diesem Zusammenhang darauf aufmerksam, daß der Ernährungszustand der Tiere in entscheidendem Maße diesen Quotienten beeinflußt. Wenn aber das D:N-Verhältnis keine Konstante mehr ist, entfällt seine Beweiskraft für die alleinige Umwandlung von Protein in Zucker während der ganzen Versuchszeit. Sprächen die niedrigen D:N-Werte am Ende der Versuche in der Tat für diese Umwandlung, so beweisen die höheren Werte, die am Aufstieg und in der Mitte der Versuche erhalten werden, daß Zucker eben noch aus einem anderen Material entstehen muß als aus Eiweiß. Wir müssen hierbei an das Körperfett denken, das bei der langsamen Verschlechterung der Tiere auch zuerst verschwindet. Der D:N-Quotient sagt also nur aus, daß Zucker auch aus Eiweiß gebildet wird, es ist aber unmöglich, quantitative Beziehungen abzuleiten. Die Schlüsse aus dem D:N-Quotienten werden noch unsicherer, wenn wir uns immer wieder daran erinnern, daß der im Harn ausgeschiedene Zucker die Differenz darstellt zwischen dem Zucker der insgesamt gebildet wird und dem Zucker, den das Gewebe verwerten kann.

Zuckerbildung aus Fett. Während die Umwandlung von Eiweiß in Fett erwiesen ist, gingen die Meinungen und Deutungen entsprechender Arbeiten, welche das Fett als Zuckerquelle ansahen, weit auseinander. Die Beantwortung dieser Frage hat nicht nur für die Zuckerkrankheit eine ganz besondere Bedeutung, sondern sie stellt auch ein wichtiges Kernstück der Probleme des gesamten intermediären Stoffwechsels dar. Die Acetonkörper, die vom Fettstoffwechsel her tief in den Kohlehydratstoffwechsel hineingreifen, sind die offensichtliche Grenzfläche entscheidender Umsetzungen von Fett und Kohlehydrat. Eine umfangreiche Bearbeitung dieses Gebietes in den letzten Jahren hat wesentlich dazu beigetragen, eine Klärung herbeizuführen.

Für den *Fettstoffwechsel* hat TERROINE die bemerkenswerte Feststellung gemacht, daß die Organfette beim Säugetier im Gegensatz zu den Depotfetten ein für jedes Organ bis zum Hungertod gleichbleibende Zusammensetzung haben. Er stellt diesem „element constant“ das „element variable“ gegenüber, das von der Ernährung und pathologischen Veränderungen weitgehend abhängig ist und sich demzufolge in mehr oder minder hohem Maße zu jedem Organfett hinzuaddieren kann. Das Organfett unterscheidet sich vom Depotfett durch seinen Gehalt an hochungesättigten Fettsäuren, die größtenteils als Phosphatide vorliegen. Besonders die Linolsäure und Linolensäure sind lebensnotwendig und können nicht durch andere gesättigte oder ungesättigte Fettsäuren ersetzt werden (EVANS und LEFKOWSKY). Die Desaturierungstheorie von LEATHES ist heute zweifelhaft geworden, da man in den ungesättigten Fettsäuren nicht mehr die erste Stufe des Abbaues, sondern die Vorbereitung für den leichteren Transport durch die Zellmembranen sieht. Bemerkenswert sind die Feststellungen von SKRAUP und STRLECK, welche fanden, daß die Oxydation der gesättigten durch die ungesättigten Fettsäuren katalysiert wird. Die Phosphatide die bereits in der Darmwandzelle bei den Fettresorptionen durch Phosphorylierung (SINCLAIR) hauptsächlich entstehen, dienen dem Transport der hochungesättigten Fettsäuren zu den Organen, in denen die Phosphatide ihre spezifische Wirkung entfalten. Hier steht die Leber mit an erster Stelle. Von den einzelnen Bausteinen der Phosphatide kommt dem *Cholin* noch eine

besondere Rolle zu. BEST und Mitarbeiter fanden, daß dieses bei Fettfütterung das Entstehen der Fettleber wahrscheinlich durch gesteigerte Fettumsetzung in der Leber verhindern soll, wobei Cholin als notwendiger Nahrungsbestandteil den Fettgehalt der Leber reguliert. Dies wird besonders dadurch offensichtlich, daß Cholin bei Hunden mit fettreicher und glykogenarmer Leber den Fettgehalt dieses Organs vermindert unter gleichzeitiger starker Steigerung des Glykogengehaltes. Diese wichtigen Arbeiten zeigen, daß die Phosphatide eine unentbehrliche Reaktionsstufe der Fette für ihren Um- und Abbau darstellen. Es ist anzunehmen, daß sie im intermediären Fettstoffwechsel entstehen und vielleicht die Weiche sind für die Gluconeogenie aus Fett.



Für das Pflanzenreich ist bereits seit langen Jahren die Umwandlung von Fett in Kohlehydrat beim Keimen ölhaltiger Samen bewiesen (JULIUS SACHS, 1859), die immer wieder erneut bestätigt wurde.

Bei *winterschlafenden* Tieren bleiben die Glykogenbestände erhalten, während das Fett aufgebraucht wird. Eine vermeintliche Gluconeogenie aus Eiweiß findet nach WEINLAND und RIEHL nicht statt, so daß diese Autoren es für fraglich halten, ob überhaupt eine andere Quelle als Fett für die Kohlehydratneubildung in Frage kommen kann. Die viel diskutierten niederen, zum Teil sehr niedrigen Werte des R. Q., die von verschiedenen Autoren im Winterschlaf beobachtet wurden, konnte MACLOED nicht bestätigen, der in eindeutigen Versuchen mit abgeänderter Apparatur normale Werte fand von 0,71—0,67.

Der *respiratorische Quotient* wurde im hungernden und auch im diabetischen Organismus zu etwa 0,71 bestimmt. Daraus wurde geschlossen, daß hauptsächlich Fett verbrannt wurde. Wenn auch verschiedene Autoren Werte unter 0,71 gefunden haben wollen, so wies doch GRAFE in einer großen Zahl besonders sorgfältiger Stoffwechseluntersuchungen nach, daß der R. Q. niemals unter 0,71 lag, die korrigierten Werte dagegen meist einen etwas höheren Wert ergaben. Dieser Befund scheint gegen eine Gluconeogenie aus Fett zu sprechen. Würde nämlich neben der reinen Fettverbrennung noch ein Teil der Fette in Kohlehydrat verwandelt werden, so müßte hierzu noch zusätzlich Sauerstoff verbraucht werden und der R. Q. unter 0,71 abfallen! GEELMUYDEN errechnete einen Wert von etwa 0,65, der diese Umwandlung beweisen soll. Nun ist aber der respiratorische Quotient eine biologische Größe, die keine einheitlichen Wurzeln hat, sondern sich aus den verschiedenartigsten intermediären Umsetzungen zusammensetzt. Da das Gehirn nur Kohlehydrat verbrennen kann und einen R. Q. von 1,0 hat (LOEBEL; BAKER, FAZEKAS und HIMWICH nebst anderen) und am Gesamtstoffwechsel mit 6—10% (GRAFE) beteiligt ist, muß für den R. Q. von 0,71 zwangsläufig angenommen werden, daß er teilweise aus einem entsprechenden Anteil mit einem R. Q. unter 0,71 bestehen muß. In den letzten Jahren sind nun in der Tat aus der LUSKSSchen Schule experimentell einwandfreie Arbeiten bekannt geworden, die beim normalen Menschen nach Zufuhr großer Fettmengen vor Gewöhnung an die abnorme Kost einen niedrigeren R. Q. als 0,71 aufweisen (EATON und MURLIN; HAWLAY, JOHNSON und MURLIN). Besonders eindrucksvoll sind die Ergebnisse von WERTHESEN, der Ratten trainierte, ihren gesamten 24 Stundennahrungsbedarf in einem Zeitraum von 1—5 Stunden aufzufressen. Er erhielt hierbei Werte, die von 0,27—1,70 schwankten und schloß daraus auf die Umwandlung von Fett in Kohlehydrat. Diese niederen Quotienten, die innerhalb weniger Stunden mit sehr hohen Quotienten, die 600% (!) höher sind, abwechseln, sind nach unseren bisherigen Kenntnissen nicht sehr wahrscheinlich. MARKOWITZ wiederholte in Selbst-

versuchen diese Berechnungen und konnte die Befunde angeblich bestätigen. Gerade diese letzten Arbeiten beweisen die zusammengesetzte Natur des R. Q. und zeigen, wie es auch gelingt, ihn durch extreme Fettbelastung unter besonderen Ernährungsbedingungen weit unter 0,71 herabzudrücken, ebenso, wie es umgekehrt schon lange bekannt ist, daß der R. Q. unter Kohlehydratmast weit über 1,0 ansteigen kann. Wenn der R. Q. allein nach dem oben Gesagten auch die Umwandlung von Fett in Kohlehydrat nicht endgültig beweisen kann, so spricht sein Verhalten umgekehrt auch nicht gegen diese Möglichkeit.

Außer den Stoffwechseluntersuchungen am intakten lebenden Organismus wurden auch zahlreiche Untersuchungen an der isoliert durchbluteten Leber und auch an Leberschnitten durchgeführt. BLIXENKRONE-MØLLER fanden beim *Durchströmen der Leber* einer normalen Katze einen R. Q. von 0,57 und der Leber eines diabetischen Tieres einen solchen von 0,37. Aus anderen Beobachtungen einschließlich des D:N-Quotienten schloß er, daß diese niedrigen Werte folgende Ursache haben:

1. Entsättigung der Fettsäuren.
2. Gluconeogenie aus Protein und Fett.
3. Bildung von Ketonkörpern.

Bei der Untersuchung von *Leberschnitten* fanden GEMMILL und HOLMES, daß Leberschnitte einer Ratte bei Normalkost einen R. Q. von durchschnittlich 0,79, einer buttergefütterten Ratte dagegen einen R. Q. von 0,58 ergaben. In Leberschnitten einer pankreasdiabetischen Katze bestimmten STADIE und Mitarbeiter den R. Q. sogar zu 0,32. Wenn auch berechtigte Einwände gegen die Beweiskraft von Stoffwechseluntersuchungen an Gewebeschnitten erhoben werden können, so zeigen die Ergebnisse doch zumindest, daß sie in die gleiche Richtung weisen, wie die Untersuchungen am intakten Organismus.

Das Verhalten der *Muskulatur* ist für alle Energieprozesse deswegen von einer großen Bedeutung, da die Muskulatur in Ruhe 40% des Gesamtgrundumsatzes beansprucht, und sogar ein Mehrfaches bei Belastung. MEYERHOF hat nachgewiesen, daß der Muskel nur Zucker verbrennen kann, um aus den zahlreichen Zwischenumsetzungen die notwendige Energie für seine Tätigkeit zu gewinnen. DRURY und MASTER nehmen im Gegensatz zu MEYERHOF in der Muskulatur die Möglichkeit einer direkten Fettverbrennung an, da sie bei fettgefütterten Hunden nach der Entleberung den gleichen R. Q. von 0,7 fanden wie vor der Operation. Von einer gewissen Bedeutung ist auch die Feststellung von LAFON, daß bei Pferden nach Muskularbeit die arterio-venöse Fettdifferenz größer war als in der Ruhe.

Zu den *indirekten Beweisen der Gluconeogenie aus Fett* gehören außer den in den vorangegangenen Abschnitten erläuterten Tatsachen noch zwei wichtige Arbeiten von CORI und YOUNG. CORI berechnete in Kohlehydratbilanzversuchen die Blutzuckermengen, die von der Leber nach Adrenalinhyperglykämie gebildet wurden und stellte fest, daß der größte Teil des Zuckers aus Fettsäuren stammen müsse! Da er jedoch an diese Umformung nicht glaubte, versuchte er zu beweisen, daß durch Adrenalin die Zuckerverwertung im Muskel vermindert würde, was jedoch SOSKIN und Mitarbeiter durch exakte arterio-venöse Messungen des Kohlehydratverbrauches im Muskel in mehreren Arbeiten nicht bestätigen können. Sind die Berechnungen CORIS richtig, so müßte unter Adrenalineinwirkung eine Gluconeogenie aus Fett in der Leber angenommen werden. Auch YOUNG schließt aus seinen Versuchen, daß sowohl beim normalen als auch beim pankreasdiabetischen Tier Zucker aus Fettsäure gebildet werden muß. Als Grundlage seiner Berechnung dienen ihm Werte, die er bei seinen Arbeiten über die extrahepatische Zuckerverwertung nach Leberexstirpation erhielt.

Außer diesen indirekten Beweisen konnten auch *direkte Beweise* für die Umwandlung von Fett in Kohlehydrat beigebracht werden.

HAARMANN und SCHROEDER untersuchten den Einfluß der Na-Salze von β -Oxybuttersäure und Acetessigsäure auf überlebende Gewebe. Sie erhielten eine starke Milchsäureproduktion, bei der Leber sogar unter aeroben Bedingungen eine Zunahme von Kohlehydrat und Milchsäure. Eine Entstehung der Milchsäure aus Kohlehydrat war unwahrscheinlich. Die Verfasser halten ihre eigene Annahme nicht für gerechtfertigt, daß die Milchsäurebildung durch die Fettsäuresalze angeregt würde! Da aber normalerweise in der Leber keine nennenswerte Milchsäureproduktion eintritt, gibt ihre Arbeit den Beweis der Kohlehydratbildung aus Fett über das Milchsäurestadium. GEMMILL und HOLMES fanden in den Leberschnitten fettgefütterter Tiere eine größere Kohlehydratzunahme als in den Schnitten von normal ernährten Tieren. In Nierenschnitten wies WEIL-MALHERBE nach Zusatz von Acetessigsäure Zuckerbildung nach. Diese Ergebnisse wurden von STADIE, ZAPP und LUKENS nachgeprüft, die unter strenger Berücksichtigung aller anderen zuckerbildenden Faktoren jedoch keine sichere Gluconeogenie feststellen konnten.

Besonders den Versuchen an den durchströmten Lebern, wenn sie nicht ödematös wird und voll funktionsfähig bleibt, kann eine große Beweiskraft nicht abgesprochen werden. So fanden BURN und MARKS eine starke Bildung von Acetonkörpern und Zucker, wenn sie eine glykogenarme, aber fettreiche Leber durchströmten. Milchsäure und Eiweiß konnten als Zuckerquelle ausgeschaltet werden. Sie berechneten weiterhin den D:N-Quotienten bei der Einbeziehung eines jeden C-Atoms des Eiweißes für die Zuckerbildung und unter Berücksichtigung der Harnstoff- und NH_3 -Ausscheidung zu maximal 8,3:1. Da sie bei ihren Bestimmungen von 47 Versuchen 39mal Werte von 8,3—17,0 erhielten, nehmen sie eine sichere Gluconeogenie aus Fett an. BLIXENKRONE und MØLLER erhielt bei ähnlichen Versuchsanordnungen sogar Werte für D:N von 10,0—20,0 und darüber. Mit den Salzen der Bernsteinsäure wurden Werte von 42,0 ermittelt! Er hält auf Grund seiner Versuche die Umformung der Fettsäuren zu einem geringen Teil in Ketonkörper, zum größten Teil über die Bernsteinsäure in Kohlehydrat für erwiesen. Auch HELLER kam bei seinen ausgezeichneten Leberstudien in situ zu ähnlich hohen D:N-Werten.

Gegen die *Gluconeogenie* aus Fettsäuren werden immer wieder die Beobachtungen an diabetischen Kranken angeführt, daß Fettnahrung die Zuckerausscheidung nicht steigert. Trotzdem treten GEELMUYDEN und MACLEOD ganz entschieden für die Gluconeogenie aus Fett ein. GEELMUYDEN stützt sich hierbei auch auf Arbeiten von PETRÉN und GOTTSCHALK, die bei zuverlässigen Kranken einen so hohen D:N-Quotienten fanden, daß nur eine Umwandlung von Fett in Kohlehydrat diese Tatsache erklären kann. GEELMUYDEN hält die Umwandlung von Fett in Kohlehydrat für einen sehr langsamen und über viele Zwischenstadien verlaufenden Vorgang. Er wird in seiner Meinung durch YOUNG unterstützt, der annimmt, daß die Leber der hungernden oder pankreasdiabetischen Hunden so sehr mit der Umwandlung des eigenen Fettes in Kohlehydrat beschäftigt ist, daß das zugeführte Fett zuerst an der Umsetzung nicht teilnimmt. Diese Theorie findet eine wertvolle Bestätigung durch die Arbeiten von SCHÖNHEIMER und RITTENBERG, die mit deuteriumhaltigem Fett einwandfrei nachweisen konnten, daß auch beim hungernden Tier Nahrungsfett zuerst fast ausschließlich in den Fettdepots angesammelt und von dort aus langsam in den intermediären Stoffwechsel entlassen wird. Auf Grund dieser Arbeiten kann der entscheidende Einwand gegen die Gluconeogenie aus Fett, der sich auf die Erfahrungen bei der Behandlung der Diabetiker stützt, kein Gegenbeweis mehr sein.

Die Fülle der experimentellen Arbeiten hat in den letzten Jahren so viel eindeutige Beweise für die biologisch zu fordernde Umwandlung von Fett in Kohlehydrat beigebracht, daß schon auf Grund der biologischen Tatsachen allein nicht mehr an dieser Umwandlung gezweifelt werden kann.

Wie steht es nun mit den *direkten chemischen Beweisen* für die Umwandlung von Fett in Kohlehydrat? Da die im tierischen Organismus vorkommenden Fettsäuren nur geradzahlig sind und durch β -Oxydation abgebaut werden, schien chemisch keine Brücke zu den 3-C-Strukturen der Kohlehydrate zu führen. Diese Meinung wurde noch um so mehr unterstrichen, als die Umwandlung der ungeraden Fettsäuren in Kohlehydrat durch die Arbeiten von DEUEL bewiesen werden konnte. Jedoch JOWETT und QUASTEL, sowie LELOIR und MUÑOZ konnten nachweisen, daß die β -Oxydation nicht der einzige Weg des Fettsäureabbaues ist. Es wurden außerdem noch von anderen Autoren Beweise beigebracht, daß es auch eine α -, γ -, ω - und multipel alternierende Oxydationen gibt. Dadurch sind die Voraussetzungen gegeben, daß auch die niedrigsten Stufen des Fettsäureabbaues wie Acetaldehyd und Essigsäure normalerweise entstehen. So hat KÜHNAU mit eiweißfreier Leberenzymlösung aus β -Oxybuttersäure nach Zugabe von Methylenblau als Redoxsystem die Entstehung von Bernsteinsäure, Fumarsäure, Apfelsäure und Acetaldehyd nachweisen können. Außerdem fand er noch in geringer Menge Brenztraubensäure und Essigsäure. Die Bernsteinsäure wird regelmäßig in der Muskulatur aufgefunden, ohne daß über ihre Bildung etwas sicheres ausgesagt werden könnte. STÖHR hat für diese Säure zeigen können, daß sie die Glykogenbildung stark befördert. Einen Weg zur Bernsteinsäure sieht KNOOP in der Dehydrierung von zwei Molekülen Essigsäure. Erkennen wir diesen Weg an, da der Körper über zahlreiche Dehydrasen verfügt, ist auch der chemische Beweis der Umwandlung von Fettsäure in Kohlehydrat erbracht. Denn aus der Bernsteinsäure entstehen Fumarsäure, Apfelsäure, Oxalessigsäure und schließlich daraus durch Decarboxylierung Brenztraubensäure, die zur Glucose wird.

Wenn auch der chemische Umbau der Fette über die Fettsäuren durch die große Zahl der Zwischenreaktionen zeitlich protrahiert verläuft und in allen Phasen noch nicht lückenlos erwiesen ist, so sind doch die größte Zahl der Teilreaktionen experimentell sicher gestützt. Die biologischen Beweise zusammen mit dem Studium der chemischen Abläufe berechtigen uns heute, die Umwandlung der Fettsäuren in Kohlehydrat anzunehmen.

5. Acetonkörperstoffwechsel.

Mit dem Fettstoffwechsel aufs engste verknüpft ist der Ketonkörperstoffwechsel. Ist doch ganz ohne Zweifel das *Fett* die Hauptquelle für die Entstehung dieser Stoffwechselprodukte. Die Ketonkörper müssen als normale Zwischenprodukte des intermediären Stoffwechsels aufgefaßt werden. Dafür spricht ihr regelmäßiges und ziemlich konstantes Vorkommen im Blut gesunder Menschen. LAUERSEN gibt mit verbesserter Mikromethodik folgende Normalwerte an: Aceton 0,4—0,8 mg-%, β -Oxybuttersäure 1,5—2,5 mg-% und Gesamtaceton als Aceton berechnet 1,2—1,8 mg-%. Im Harn werden ebenso regelmäßig 0,01 bis 0,03 g und in der Atemluft 0,05—0,1 g Aceton aufgefunden.

Während EMBDEN die Entstehung der Acetonkörper in der Leber bei seinen Durchblutungsstudien sichern konnte, wurde auch in den Leberschnitten das gleiche durch QUASTEL und WHEATLY bestätigt. Besonders eindrucksvoll sind die Befunde von MIRSKY, der bei eviscerierten Tieren keine Ketonkörperbildung beobachten konnte. Im Parallelversuch trat bei Tieren mit Leber unter gleichen Bedingungen eine Erhöhung ein. Der chemische Weg der Entstehung der Aceton-

körper aus Fettsäure ist durch die β -Oxydation KNOOPS klar vorgezeichnet. In zahllosen Arbeiten wurde immer wieder nachgewiesen, daß Fettzulage eine bestehende Acetonurie vermehrt. Beweisend für den Menschen ist der Selbstversuch FORSSNERS, dessen Hungeracetonurie durch massive Fettzulage eine bedrohliche Steigerung erfuhr. Diese klinische Beobachtung wurde durch HEINSEN und OSTERWALD experimentell ergänzt. Sie fanden bei extrem einseitiger Fettkost eine Steigerung des Blutketons um 30—40%, die im Hunger noch wesentlich anstieg. Beachtenswert sind anderweitige Beobachtungen von MARKEES, die zeigen, daß Olivenölbelastung zu keinem Anstieg der Blutketone führt. Dieser Befund wird auch von anderer Seite bestätigt. Daraus wäre zu schließen, daß die ungesättigten Fettsäuren durch schnelleren oxydativen Abbau oder vielleicht auch durch schnellere Umwandlung in Kohlehydrat nicht ketogen wirken.

Beim gesunden, normal mit Kohlehydrat ernährten Menschen führt eine fettreiche Kost nicht zum Anstieg der Blutketonkörper.

Die Bildung von Ketonkörpern aus Eiweiß wurde zuerst durch EMBDEN sichergestellt und dann in der Folge vielfach bestätigt. Im Eiweiß werden nur die ketoplastischen Aminosäuren (Phenylalanin, Tyrosin, Leucin . . .) zu Ketonkörpern umgebaut, wobei SHAFFER vom Gesamteiweiß 42% annimmt, während HEINSEN in neueren Arbeiten zu einer etwas höheren Zahl kommt, da er noch mehrere Aminosäuren als Ketonbildner erkannt hat, die bisher als antiketogen galten. Die wichtige Frage, ob *Ketonkörper* auch aus *Kohlehydrat* entstehen können, hat durch neuere Arbeiten eine umfassende Bearbeitung erfahren. KREBS und JOHNSON halten diesen intermediären Umbau infolge atypischen Kohlehydratabbaues für erwiesen. Auch KORANYI und SZENT-GYÖRGYI fanden, daß die im intermediären Stoffwechsel entstehende Brenztraubensäure durch 4 C-Dicarbonsäuresysteme, die als Dehydrase-Co-Fermente wirken, zu Kohlehydrat synthetisiert wird, jedoch Aceton und Acetessigsäure entsteht, wenn dieses System fehlerhaft arbeitet. Die anfangs gehegten Hoffnungen auf eine Beeinflussung der diabetischen Ketose durch Säuren dieser Reihe, z. B. Bernsteinsäure, haben sich nicht bestätigt.

Von Interesse ist noch die Beobachtung MONGUIOS, der beim hungernden und diabetischen Hund eine synthetische Bildung von β -Oxybuttersäure und Acetessigsäure aus Essigsäure nachweisen konnte. Gerade um diese Säure, die im intermediären Stoffwechsel so sehr schwer nachzuweisen ist, kumulieren sich die verschiedenartigsten Probleme, wie wir dies schon bereits bei der Gluconeogenie aus Fett gesehen haben.

Bei der Frage nach der Entstehung der Ketonkörper hat BRENTANO den Begriff der exogenen und endogenen Ketose geprägt. Es versteht unter der exogenen Ketose das vermehrte Auftreten von Ketonkörpern aus den ketonbildenden Anteilen der Nahrung und unter der endogenen Ketose den Blutketonkörperanstieg z. B. nach starker körperlicher Belastung. Wichtig ist die Klärung der Frage, welche Regulationsmechanismen lösen die gesteigerte Ketonurie aus und unter welchen Voraussetzungen entsteht sie. Es ist heute sehr wahrscheinlich, daß der mobilisierbare Glykogengehalt der Leber zusammen mit dem Kohlehydratbedürfnis des Organismus den Blutketongehalt bestimmt. LICHTWITZ (Z₁) meint, daß die Fähigkeit der Leber zu Glykogenbildung das Entscheidende wäre. Der Ketonkörperstoffwechsel wird nur dann richtig zu verstehen sein, wenn man die Funktion des Glykogens als Ausgangsmaterial für den „Sofort-Energiebedarf“, wie er z. B. in der tätigen Muskulatur gegeben ist, anerkennt und die Frage nach den Möglichkeiten des Aufbaues dieses Stoffes aus dem vielseitigen Material des intermediären Stoffwechsels stellt.

Zur Klärung dieser Frage können verständlicherweise Arbeiten am isolierten Organ oder an Organschnitten, wie dies HEINSEN getan hat, keinen entscheidenden Beitrag liefern. BRENTANO verlegt die Regulation der Ketonkörper von der Leber weg in die Beanspruchung des Muskelglykogens und diskutiert mit allem Nachdruck den extrahepatischen Faktor. Dabei müssen wir bedenken, daß die Glykogenbildungsstätten eine funktionelle Einheit darstellen und nicht voneinander zu trennen sind. Der verhältnismäßig geringe Gehalt der Muskulatur an Glykogen bei dem großen Bedarf an diesem Energiestoff weist den Weg zurück zur Leber als „übergeordnetes Depot“. Bei diesen Fragen darf auch niemals vergessen werden, daß der Bestand der Leber und der Muskulatur an Glykogen allein nichts aussagt, denn bei gleichem Bestand kann sowohl ein geringer Verbrauch bei geringem Nachschub als auch ein großer Verbrauch bei gesteigerter Bildung bestehen, ohne daß dies bei den verschiedenartigen Wegen der Glykogenie und Glykoneogenie in sinnfällige Erscheinung tritt und im Experiment sicher nachzuweisen ist. Die Ketonkörper steigen dagegen immer dann an, wenn der Gesamtglykogenbestand des Organismus nicht ausreicht, um den Kohlehydratbedarf zu decken, sei dies nun bei der Glykogenspeicherkrankheit mit der fehlenden Glykogenolyse, im Hunger oder bei schwerer körperlicher Arbeit. Wird dagegen vor der körperlichen Belastung Dextrose gegeben, so konnten REUTER sowie WINKLER und HEBELER zeigen, daß dann das Ansteigen der Blutketone vermindert wird oder überhaupt nicht nachweisbar ist, weil für den erhöhten Bedarf das Nahrungskohlehydrat zuerst verwendet wird. Das 5—8 Stunden verspätete Entstehen der Ketonkörpererhöhung nach der Arbeit deutet darauf hin, daß die geleistete Arbeit mit dem großen Kohlehydratverbrauch einen Ersatz mit Neubildung von Glykogen verlangt, auf dessen Weg eben die Acetonkörper liegen! Das gegensätzliche Verhalten von Blutketon und Blutzucker, das KRAINICK und MÜLLER beobachtet haben, konnte von REUTER nicht bestätigt werden.

Diese ganzen Beobachtungen finden dann eine Erklärung, wenn man die Gluconeogenie aus Fett anerkennt, da die Acetonkörper als normale Stoffwechselzwischenprodukte auf diesem Weg liegen und um so mehr gebildet werden müssen, je mehr der Organismus im Kohlehydrathunger auf diese Stoffe als Energiequelle zurückgreift. Nur ist der Umwandlungsprozeß nach allem, was wir bisher wissen, sehr langsam und kompliziert.

Während die Ketonkörper hauptsächlich in der Leber entstehen, werden sie jedoch in diesem Organ nur in sehr beschränktem Maße abgebaut. Die Hauptstätte des Ketonkörperabbaues ist die Muskulatur. Dies wurde auch einwandfrei für den Phorrhizindiabetes von SNAPPER und Mitarbeiter und für den Pankreasdiabetes von CHAIKOFF und SOSKIN nachgewiesen. MIRSKY und Mitarbeiter, die das Entstehen der Acetonkörper durch ketogene Hypophysenvorderlappenextrakte in der Leber sicherten, zeigten weiterhin, daß Insulin, das diese Ketose unterdrückt, direkt an der Leber angreift und nicht am extrahepatischen Gewebe. Dabei war die Fähigkeit der Ketonkörperbeseitigung unabhängig von der gleichzeitig verwerteten Zuckermenge. Bei Lebererkrankungen wurde keine gesetzmäßige Erhöhung der Ketonkörper beobachtet, wie erst REUTER wieder kürzlich bei kritischer Sichtung der vorliegenden Arbeiten ausführte. Bei Glykogenverarmung der Muskulatur durch Adrenalininjektion tritt zusammen mit der Acetonurie eine Kreatinurie auf, woraus BRENTANO schließt, daß das Muskelglykogen eine bedeutsame Rolle beim Abbau der Acetonkörper spielt.

Über den Ort des Abbaues der Ketonkörper besteht ziemliche Klarheit. Ihre chemischen Umwandlungen münden in den Weg der Gluconeogenie aus Fett und führen, wie wir dort schon gesehen haben, wahrscheinlich über eine Reaktionsform der Essigsäure durch Dehydrierung zu Bernsteinsäure und schließlich über

mehrere Zwischenstufen zur Brenztraubensäure. Damit würden die Ketonkörper zu einer wichtigen Quelle des Kohlehydratnachschiebers für die Muskulatur!

Für die *Antiketogenese* hat die Theorie von HENZE, die eine Ketol(Oxy-acetonylacetone)-Bildung mit Übergang in Brenztraubensäure aus Methylglyoxal und Acetessigsäure unter CO_2 -Abspaltung annimmt, viel verloren, nachdem gerade für die Muskulatur nachgewiesen wurde, daß dort der Zuckerabbau zu Milchsäure nicht über Methylglyoxal verläuft.

KÜHNAU hat dagegen eine energetische Verknüpfung von Fett- und Kohlehydratabbau angenommen. Er hält ein stark negatives Redoxpotential zur Verbrennung der Ketonkörper für notwendig, das sich beim Beginn der Kohlehydratoxydation einstellen soll.

Nach unserer Meinung ist die Antiketogenese der Ausdruck dafür, daß die Glucogenie aus Kohlehydrat an Stelle der Gluconeogenie aus Fett wieder im Vordergrund der intermediären Stoffwechselabläufe steht. Eine direkte chemische Verknüpfung der Beseitigung der Acetonkörper durch Kohlehydrat oder deren Abbauprodukte wäre dann entbehrlich.

Regulation des Ketonkörperstoffwechsels. Der Ketonkörperstoffwechsel unterliegt zum wesentlichen Teil dem Einfluß der Hypophyse. ANSELMINO und HOFFMANN gewannen aus dem Hypophysenvorderlappen ein *Fettstoffwechselhormon*, das einen Anstieg der Acetonkörper, besonders der β -Oxybuttersäure bewirkt. Dieses Hormon kommt im menschlichen Blut nach Fettbelastung und im Hunger vermehrt vor. Zahlreiche Nachuntersuchungen haben in den letzten Jahren die Angaben der beiden Autoren bestätigt. Eine Identität des Fettstoffwechselhormons mit einem anderen Hormon des Hypophysenvorderlappens wird von ANSELMINO und HOFFMANN verneint. Der von EITEL, LÖHR und LOESER beobachtete Anstieg des Gesamtblutketons nach Injektion von thyreotropem Hormon tritt sehr viel später ein und geht ausschließlich über die Schilddrüse durch Steigerung des Gesamtstoffwechsels. Die Wirkung dieses Hormons ist indirekt. Durch die Steigerung der Verbrennungsvorgänge wird vermehrt die Glykogenreserve des Organismus aufgebraucht und dadurch wieder regulatorisch die Glykoneogenie aus Fett angeregt, die wie wir bereits gesehen haben, mit einer Steigerung der Blutketone einhergeht. Bei Exstirpation der Schilddrüse fehlt die ketonkörpersteigende Wirkung von thyreotropem Hormon, während umgekehrt diese Wirkung des Fettstoffwechselhormons erhalten bleibt (HOUSSAY und RIETTI). Auch die Wirkung des kontrainsulären Hormons (LUCKE) auf den Ketonkörperstoffwechsel ist völlig anders geartet, so daß eine Identität dieses Hormons mit dem Fettstoffwechselhormon ebenfalls ausgeschlossen werden kann. Das kontrainsuläre Hormon regt über den Vagus eine vermehrte Adrenalinsekretion an. Diese führt beim normalen Menschen zu keiner sicheren Blutketonkörpersteigerung. Erst eine schon bestehende Acetonurie wird durch Adrenalininjektion vermehrt. Dabei spielt wohl sicher nicht die verminderte Verwertung der Ketonkörper in der Muskulatur die entscheidende Rolle wie BRENTANO meint, sondern wir glauben, daß die Glykoneogenie aus Fett, die an sich schon bei einer Acetonurie im Vordergrund steht, durch eine gewaltsame Mobilisierung der geringen Glykogenvorräte mit Adrenalin weiter angeregt wird. Somit ergeben sich in der Wirkung von Thyroxin und Adrenalin auf den Ketonkörperstoffwechsel gleichgeartete Zusammenhänge, während eine Wirkung anderer Hormone bisher nicht eindeutig gesichert werden konnte.

6. Blutzuckerregulation.

Im Vorhergehenden zeigten wir die entscheidende Bedeutung des Kohlehydratstoffwechsels für das wohl geordnete Leben des Organismus. Kohlehydrat ist der vordringliche Brennstoff, auf den einzelne Organsysteme wie

Muskel- und Nervensystem auch kurzfristig nicht verzichten können. Mannigfache Sicherungen stehen dem Körper zur Verfügung, um jederzeit, auch unter erschwerten Bedingungen, das Kohlehydratbedürfnis zu befriedigen. Der Quellstrom, der sich aus der Leber ergießt und zu jeder Zelle dringt, enthält den *Blutzucker* in weitgehend gleicher Menge. Diese ist bedingt durch das Gleichgewicht zwischen Zuckerzufluß aus Darm und Leber und peripherem Zuckerverbrauch durch Oxydation und Umformung in Glykogen, Eiweiß und Fett. Fein abgestimmte humorale und nervöse Regulationsmechanismen sichern die Konstanz des Blutzuckerspiegels. Als Normalwerte nehmen wir heute auf Grund zahlreicher Arbeiten 80—120 mg% an. Die Tagesblutzuckerkurve eines Menschen zeigt unter gleichen Bedingungen stets eine annähernd gleiche Verlaufform, worin die charakteristischen rhythmischen Schwankungen ihre Ausprägung finden.

Die arteriovenöse Zuckerdifferenz beträgt normalerweise 4 mg-% und ist der Ausdruck für den normalen Zuckerverbrauch des durchströmten Gewebes. Die Muskulatur hat die Fähigkeit, größere Mengen von Zucker bei einem plötzlichen Überangebot zu speichern, um sie jedoch nach 30 Min. wieder abzugeben (FENICIA). Diese Abgabe wird jedoch nach Leberausschaltung verzögert. Eine Vergrößerung der arteriovenösen Differenz in der Peripherie wird nach Insulininjektion beobachtet und dient zugleich auch als Beweis für den peripheren Angriffspunkt dieses Hormons.

Die Regulationsmechanismen des Blutzuckers können nur auf Reize hin wirksam werden. Über- oder unterschreitet der Blutzucker seine normale Höhe, setzt die Gegenregulation ein. Die Konzentration des Blutzuckers selbst ist der adäquate Reiz, der zur Steuerung führt. POLLACK hat diese Zusammenhänge zuerst vermutet, während GRAFE und MEYTHALER sowie LA BARRE den experimentellen Beweis hierfür erbrachten.

Die Leber selbst hat eine Hauptrolle bei der Regulation des Blutzuckers. Ihr strömen die ganzen Nahrungsstoffe zu, die sie als Kohlehydrat weiterleitet, zum Teil als Glykogen aufbaut oder durch Glykoneogenie in Kohlehydrat umbaut. Sie kontrolliert das gesamte Kohlehydrat, das dem Organismus als Blutzucker zufließt. Wie neuere Untersuchungen gezeigt haben, hat die Leber einen ihr eigenen Mechanismus, um innerhalb gewisser Grenzen den Blutzucker selbst zu regeln. SOSKIN und Mitarbeiter zeigten, daß in Gegenwart genügender Mengen von Insulin aber ohne Extraausscheidung aus dem Pankreas, zugeführte Dextrose von der normalen Leber durchgelassen wird, während sie gleichzeitig die Abgabe von Glucose aus ihren eigenen Beständen hemmt. Dieser *homeostatische Mechanismus* der Leber wurde von SOSKIN, ESSEX, HERRICK und MANN durch quantitative Messungen *in situ* bewiesen. Bei hepatektomierten Hunden mit intaktem Pankreas wurden trotz konstanter Glucoseinjektionen, die ausreichen, um den Blutzuckerspiegel normal zu halten, bei Dextrosebelastung ausgesprochene pathologische Toleranzkurven erhalten, während umgekehrt bei pankreatektomierten Hunden mit intakter Leber, deren Blutzucker durch Dauerinfusion von Insulin auf normalen Höhen gehalten wurde, die Dextrosebelastung und der STAUB-TRAUGOTTSche Versuch normale Kurven ergab. Gerade diese Versuche beweisen überzeugend die zentrale Bedeutung der Leber selbst für die Blutzuckerregulation. Dabei müssen wir auch die klassischen Arbeiten von MANN und MAGATH erwähnen. Diese Autoren fanden, daß der leberlose Hund sehr schnell an den Zeichen einer schweren Hypoglykämie zugrunde geht. Dabei gelingt es nur durch Traubenzucker und nicht durch andere intermediäre Produkte des Kohlehydratstoffwechsels die Tiere bis zu 34 Stunden am Leben zu erhalten.

Wie die experimentelle Forschung die Bedeutung der Leber für die Regulation des Blutzuckers herausarbeitete, so gelang es ihr auch, die fein abgestimmte humorale Regulation, die der Eigenregulation der Leber übergeordnet ist, weitgehend aufzuklären. Die Arbeiten der letzten Jahren bewiesen, daß die Regulation durch die antagonistische Wirkung von Hypophyse-Nebenniere und Pankreas im wesentlichen bestimmt wird. Die anderen innersekretorischen Drüsen werden in ihrem Einfluß auf den Blutzucker teils durch die Hypophyse induziert, teils sind ihre Wirkungen ganz indirekter Art. Die Hyperglykämie des pankreatektomierten Tieres kann durch Hypophysektomie wieder beseitigt werden (HOUSSAY und seine Schüler nebst zahlreichen anderen Untersuchern). Diese Erscheinung ist nach HOUSSAY auf die eingeschränkte hepatische Gluconeogenie zurückzuführen. Hierfür spricht auch die starke Empfindlichkeit der pankreatektomierten hypophysektomierten Tiere (HOUSSAY-Tiere) gegen Hunger und Insulin. Das Absinken des Blutzuckers kann hierbei nicht durch die reduzierte Kohlehydratverwertung des extrahepatischen Gewebes ausgeglichen werden (SOSKIN und Mitarbeiter). Die blutzuckersteigende Wirkung des Adrenalins durch Glykogenolyse als Notfallreaktion wird ebenfalls durch den Hypophysenvorderlappen gesteuert. Der Sekretionsreiz für das kontrainsuläre Hormon der Hypophyse (LUCKE und Mitarbeiter) entsteht in der Leber oder im Pankreas und wird der Hypophyse und dem Zwischenhirn durch den linken Vagus zugeleitet. Das Hormon gelangt in den Liquor und reizt das Zuckerzentrum. Von dort erfolgt wie beim Zuckerstich die Reizrückleitung auf nervösen Bahnen des Sympathicus zum Nebennierenmark und die Adrenalinsekretion wird eingeleitet. Der Einfluß des Nebennierenrindenhormons auf den Kohlehydratstoffwechsel ist in der Beteiligung beim Aufbau des Glykogens zu sehen, wobei die Phosphorylierungsvorgänge im Sinne VERZÁRS eine entscheidende Rolle spielen. Die *Schilddrüse* ist an der Blutzuckerregulation indirekt durch Anregung der Verbrennungsprozesse und die dadurch ausgelöste Glykogenolyse beteiligt, während die Sexualdrüsen den diabetogenen Einfluß des Hypophysenvorderlappens hemmen. Gerade bei der Blutzuckerregulation sehen wir die engen Zusammenhänge zwischen nervöser Regulation und Inkretproduktion. Fehlt Insulin oder ist das Hypophysenvorderlappenhormon im Überschuß vorhanden, kommt es zur Hyperglykämie, wirkt Insulin im Überschuß oder mangelt das Hypophysenvorderlappenhormon, stellt sich die Hypoglykämie ein. Eine Gesamtwürdigung der Blutzuckerregulation erfolgt nochmals ausführlich im Schlußabschnitt über die Wirkung des Insulins (vgl. S. 477).

Untersuchungsmethoden zur Prüfung des Kohlehydratstoffwechsels. 1. *Blutzuckertageskurve.* Sie beginnt morgens früh mit dem Nüchternwert und wird entweder als Nüchtern Tageskurve, wobei man sich auch mit einer Halbtagskurve zuweilen begnügt, oder als Tageskurve unter den gewohnten Ernährungs- und Arbeitsbedingungen durchgeführt. Die Blutuntersuchung erfolgt etwa alle 2 Stunden. Man erhält so ein charakteristisches Tagesprofil, das die persönliche Rhythmuskurve aufzeigt, die für die gleiche Person weitgehend konstant ist. Die Blutzuckertageskurve gibt Aufschluß über die maximale Schwankungsbreite des Blutzuckers, und man kann mit ihr sowohl die Spontanhypoglykämie als auch hyperglykämische Tageszacken aufdecken.

2. *Dextrosebelastung.* Morgens früh werden nach Bestimmung des Nüchternblutzuckers 100 g Glucose per os gegeben. Der Blutzucker steigt nach etwa 30 Min. zu einem Gipfelwert zwischen 140—200 mg-% an und sinkt in etwa 1½ Stunden zu der posthyperglykämischen Hypoglykämie ab, um sich dann erst wieder langsam dem Normalwert anzugleichen. Diese hypoglykämische Phase ist nicht nur durch eine reaktive und überschießende Insulinausschüttung zu erklären, sondern ist auch durch die Leber selbst bedingt, da die

Blutzuckererniedrigung bei leberlosen Tieren fehlt, wie SOSKIN und Mitarbeiter zeigen.

Es werden auch intravenöse Glucosebelastungen in gleicher Weise durchgeführt, wenn es darauf ankommt, die unsicheren Resorptionsverhältnisse des Darmes zu umgehen. CORI und GOLTZ wiesen dabei nach, daß innerhalb 1 Min. mindestens 70% der infundierten Glucose aus der Blutbahn normalerweise verschwinden.

Aus der Höhe des Anstieges, der Breite des Gipfels, der Geschwindigkeit des Abfallens und der Dauer der hypoglykämischen Phase lassen sich Rückschlüsse ziehen auf die geordnete Funktion der Faktoren, die den Kohlehydratstoffwechsel regeln.

3. *Dextrose-Doppelbelastung* (STAUB-TRAUGOTTSCHE Effekt). Im Originalversuch werden nüchtern 20 g Glucose und 1 Stunde später nochmals 100 g per os gegeben. Erhebt sich der Blutzuckergipfel nach der 2. Gabe über das Niveau des ersten, wird der Effekt als pathologisch bezeichnet. DISSEN hat auf Grund eingehender Studien in unserer Klinik vorgeschlagen, den STAUB-TRAUGOTTSCHE Effekt mit 25 g und nach 90 Min. mit 75 g Glucose durchzuführen und den Ausfall als pathologisch zu bezeichnen, wenn die Höhe des zweiten Gipfels mehr als 50% der Höhe des ersten Gipfels beträgt. Eine allseits befriedigende Deutung dieses Effekts kann immer noch nicht gegeben werden. Der in den Darm gelangte Zucker soll einen von der Darmwand ausgehenden Reiz zur sofortigen Sekretion von Adrenalin oder „Glykämie“ (HOLTZ) setzen, wodurch in der Leber Glykogenolyse (Reiztheorie von WACHSMUTH und Mitarbeiter) eintritt. Außerdem löst der starke Zustrom des Zuckers zur Leber den homeostatischen Eigenmechanismus der Leber (SOSKIN) aus, und die einsetzende Hyperglykämie wird durch das Gegenspiel der nervös-humoralen Gegenregulation ausgeglichen. Der Wirkungsmechanismus ist sehr komplexer Art und wird durch die Funktion des Darmes, der Leber, der inneren Sekretion und des Nervensystems beeinflußt! Es ist deshalb verständlich, wenn FALTA vor einer Überwertung dieser Funktionsprüfungen warnt.

4. *Insulinbelastung* (RADOSLAVSCHER Versuch). Morgens werden nach Bestimmung des Nüchternblutzuckers 14 Einheiten gewöhnliches Insulin injiziert und der Blutzucker in einstündigen Zwischenräumen während 6 Stunden bestimmt. Während die hyperglykämischen Blutzuckerwerte des Diabetikers einen steilen Abfall zeigen, erniedrigt sich die Kurve des Gesunden nur bis an die untere Grenze des Normalwertes oder wenig darunter. COLLENS und GRAYZEL empfehlen diese Belastung i.v. mit 0,2 Einheiten Insulin pro Kilogramm Körpergewicht durchzuführen.

5. *Adrenalinbelastung* (BRÖSAMLEN und andere). Nach subcutaner Injektion von 0,5—1,0 ccm Adrenalin (0,5—1,0 mg) steigt der Blutzucker sehr schnell an und erreicht nach 30—60 Min. ein Maximum, das 60—100% über dem Ausgangswert liegt. Nach 3—6 Stunden ist der Ausgangswert nach einer hypoglykämischen Endphase wieder erreicht. Der Versuch dient mit der Blutdrucksteigerung zur Prüfung der Erregbarkeit des peripheren sympathischen Apparates und gibt Aufschluß über die Mobilisierbarkeit der Glykogenbestände der Leber.

Die angegebenen Methoden zur Überprüfung des Kohlehydratstoffwechsels sind bei kritischer Deutung sehr wohl geeignet, die klinischen Untersuchungen zu ergänzen.

7. Kohlehydratstoffwechsel und Vitamine.

Zu der großen Gruppe der Stoffwechselregulatoren, welche die Fermente und Hormone umschließen, gehören auch die *Vitamine*. Sie greifen nicht nur in deren Wirkungsgefüge ein, sondern können selbst gegebenenfalls zum Ferment werden. Hierfür ist das *Vitamin B₁* ein treffliches Beispiel, das durch Phos-

phorylierung zur Co-Carboxylase wird und an zentraler Stelle des Kohlehydratstoffwechsels wirksam ist. Die Co-Carboxylase bewirkt die Decarboxylierung von Brenztraubensäure zu Acetaldehyd, wobei jedoch zu bedenken ist, daß die Brenztraubensäure im tierischen Organismus mit Sicherheit auf einem anderen Weg, der noch nicht genau festliegt, abgebaut wird. Zu dieser Frage konnten ZAMBOTTI und FERANTE *in vitro* nachweisen, daß Vitamin B₁ die Fähigkeit hat, die toxische Ketoform der Brenztraubensäure in die ungiftige Enolform umzulagern.

Bei der Beriberi kommt es durch Vitamin B₁-Mangel zu schweren Schädigungen des Nervensystems durch Anhäufung von Brenztraubensäure und des Herzens durch Vermehrung der Milchsäure (PETERS). Auch bei allzu starkem Vitamin B₁-Verbrauch durch übermäßig großen Zucker- (STAPP und SCHRÖDER; BRÖDER und ENGEL) und Alkoholmißbrauch (CHATUCK u. a.) oder in der Schwangerschaft treten Zeichen toxischer Polyneuritis auf, zuweilen mit starker Ödembildung. So hat auch die diabetische Polyneuritis ihre Wurzeln in dem gestörten Kohlehydratstoffwechsel. Diese ganzen Krankheitsformen reagieren auf B₁-Zufuhr ausgezeichnet und weisen sich damit als B₁-Mangelkrankungen aus. Einen experimentellen Beitrag zu dieser Frage lieferten ABDERHALDEN und WERTHEIMER, welche fanden, daß Tauben bei an sich ausreichender B₁-Versorgung auf reichliche Kohlehydratnahrung hin an Polyneuritis erkrankten. Umgekehrt verschwanden beim Ersatz der Nahrungskohlehydrate polyneuritischer Ratten durch isocalorische Mengen von Fett, das sicher frei von B₁ war, die Lähmungserscheinungen, obwohl der Vitamin B₁-Gehalt der Tiere unter der Norm war. Das Vitamin B₁-Bedürfnis des Organismus ist eine Funktion des intermediären Kohlehydratumsatzes.

Von den anderen Vitaminen ist ein direkter Einfluß auf den Kohlehydratstoffwechsel nach unserem bisherigen Wissen nicht gegeben.

Das *Vitamin C* oder die Ascorbinsäure ist selbst ein Kohlehydratderivat und wird chemisch als 3-Ketogulonsäureanhydrid bezeichnet. Der menschliche Organismus kann es nicht selbst bereiten und ist auf seine Zufuhr mit der Nahrung angewiesen. Dieses Vitamin hat ein sehr hohes negatives Redoxpotential, worauf seine aktivierende Wirkung auf manche Fermente beruht, und sich seine Beziehungen zur Co-Zymase und zum Cytochrom gründet. ALTENBURGER nimmt an, daß die Ascorbinsäure auf den Glykogenabbau in der Leber durch Thyroxin einen hemmenden Einfluß ausübt.

Auch das *Vitamin B₂*, das *Lactoflavin*, gehört in den Kreis der Redoxsysteme. Wegen seiner Unentbehrlichkeit für das Wachstum wird es auch als Wachstumsvitamin bezeichnet.

Durch Phosphorylierung und sein Verhaftetsein mit einem Trägerprotein wird es zum *gelben Atmungsferment* und greift entscheidend in die Dehydrierungsvorgänge einer jeden Zelle ein. Chemisch ist Lactoflavin eine Verbindung des d-Ribits mit Isoalloxazin, also in gewissem Sinne ein substituiertes Kohlehydratderivat.

Zu der Vitamin B₂-Gruppe gehört auch der *Pellagrascchutzstoff* oder das *Nicotinsäureamid*, das als Diphospho-Pyridin-Nukleotid zu Co-Dehydrase I und als Diphospho-Pyridin-Nukleotid zur Co-Dehydrase II (WARBURG, v. EULER) in Verbindung jeweils mit einem spezifischen Eiweißkörper wird. Diese unterschiedliche Wirkung dieser beiden Co-Fermente besteht darin, daß Co-Dehydrase I bei der Sauerstoffatmung, wobei Zucker durch molekularen Sauerstoff oxydiert wird, wirksam ist, während Co-Dehydrase II den Zucker bei der alkoholischen Gärung durch Acetaldehyd und bei der Milchsäurebildung durch Brenztraubensäure umsetzen hilft.

II. Pathophysiologie des Kohlehydratstoffwechsels

(mit Ausnahme des menschlichen Diabetes mellitus).

1. Experimentelle Hyperglykämie und Glucosurie.

a) Innersekretorische Drüsen.

Unsere Kenntnis von den nervösinkretorischen Regulationen des Gesamtstoffwechsels hat in den letzten 2 Jahrzehnten eine wesentliche Vertiefung erfahren. Wir haben gelernt, die Stoffwechselleistungen des Organismus unter dem Aspekt des gesamten Inkretoriums zu betrachten. Es hat sich gezeigt, daß die Wirkung aller innersekretorischen Drüsen einen Spannungszustand durch gegenseitiges Abgestimmtsein schafft, der durch Synergisten und Antagonisten stets auf die Höhe einreguliert ist, bei der optimal die vielgestaltigen Funktionen eines belebten Wesens ablaufen. Fallen eine oder mehrere Drüsen aus oder tritt das Inkret einer Drüse durch krankhafte Steigerung der Produktion vermehrt in Konkurrenz, wird der normale Spannungszustand gestört. Er kann sicherlich in manchen Fällen durch Umsteuerung der anderen Drüsen wieder hergestellt werden. In vielen Fällen wird es jedoch zu einer Fehlsteuerung kommen, da ein Ausgleich nicht möglich ist, und schwerwiegende Stoffwechselstörungen treten in Erscheinung. Gerade am Kohlehydratstoffwechsel, der sich am leichtesten überprüfen läßt, sind diese Zusammenhänge eingehend studiert worden.

Pankreas. Die zahllosen experimentellen Arbeiten über die Pathophysiologie des Kohlehydratstoffwechsels wurden durch die klassischen Arbeiten von MINKOWSKI (Z_{II}) und v. MERING im Jahre 1889 eingeleitet, denen es durch Totalexstirpation des Pankreas bei Hunden gelang, eine Zuckerkrankheit zu erzielen, die in allen Wesenszügen dem menschlichen Diabetes mellitus gleicht. Zur selben Zeit machte DE DOMINICI unabhängig von den deutschen Forschern ähnliche Beobachtungen. Diese Ergebnisse wurden in der Folge auch an zahlreichen anderen Tieren immer wieder bestätigt, wenn es gelang, das ganze Pankreas zu entfernen. Blieben mehr als $\frac{1}{10}$ dieser Drüse zurück, trat keine Zuckerkrankheit auf. MINKOWSKI erbrachte auch den eindeutigen Beweis, daß es der Ausfall der Drüse selbst ist und nicht die Operationschädigung der Pankreasnerven, die zum Auftreten des Diabetes führt. Bleiben kleinere Drüsenteile zurück, entsteht ein milder Diabetes, der auch SANDMEYERScher Diabetes genannt wird, und der nach vorübergehender Hyperglykämie und Glucosurie wieder verschwinden kann. Wird jedoch der Drüsenrest funktionell durch starke Kohlehydratfütterung überbeansprucht, so kann ein echter schwerer Diabetes entstehen, wie ALLEN (Z_{II}) zeigte. LONG, KATZIN und FRY (Z_{II}) haben neuerdings an partiell pankreasektomierten Ratten mit eigener Technik das Wechselspiel der Inkretdrüsen geprüft, da am „pankreasgeschwächten“ Organismus die Beeinflussung der Störungen leichter verfolgt werden kann. Bei der Totalexstirpation des Pankreas setzt der Diabetes meist sofort ein und ist nach 24 Stunden voll entwickelt. Bei diesen Tieren steigt der Blutzucker schnell an, und es entsteht eine hochgradige Glucosurie. Auch bei kohlehydratfreier Nahrung wird Zucker ausgeschieden. Der Glykogenbestand der Leber wird aufgebraucht und große Mengen des Körpereiwisses werden in Zucker umgebildet. Trotz großen Durstes und Heißhungers nehmen die Tiere ständig an Gewicht ab, werden hinfällig, neigen zu Infektionen und gehen schließlich an einem komaähnlichen Zustand zugrunde, da mit zunehmender Verschlechterung die Acetonkörper ansteigen. Der MINKOWSKISCHE Quotient D/N von etwa 2,8 hat heute viel an seiner Bedeutung verloren (Kritik s. S. 426).

Der Eiweißumsatz ist auf das 2—3fache angestiegen (FALTA, GROTE und STAEHELIN) und der respiratorische Quotient zeigt unabhängig von der Nahrung niedrigste Werte von 0,72, die nach der klassischen Interpretation aussagen, daß fast nur Fett verbrannt wird, wobei auch hier neuerdings eine scharfe Kritik einsetzt (s. S. 428), die zum Teil berechtigt ist. Eine Lipämie, die bei den pankreatektomierten Tieren nicht vermißt wird, führt zu einer Verfettung der Leber, um dort an Stelle des mangelnden Glykogens glykoneogenetisch wirksam zu werden. Gleichzeitig steigt das anorganische Blutphosphat an.

Trotz aller Ähnlichkeit unterscheidet sich der Pankreatektomiediabetes des Hundes vom echten menschlichen Diabetes. Beim Menschen wird auch bei schwerer Stoffwechselstörung im allgemeinen nicht die starke Eiweißschmelzung und die Steigerung des Gesamtumsatzes beobachtet. Dagegen ist bei ihm die Neigung zur Ketonämie und Ketonurie stärker ausgeprägt. Diese Unterschiede sind mit anderen feineren Unterscheidungen nicht lediglich darauf zurückzuführen, daß der Hund eben ein anderes Wesen als der Mensch ist, sondern es zeigt sich, daß zwar führende Symptome beider Krankheitsformen gemeinsam sind, doch das experimentelle totale Herausbrechen einer Drüse aus dem Ring der anderen Inkretdrüsen nicht mit der vielgestaltigen Erscheinungsform des menschlichen Diabetes verglichen werden kann.

Die bevorzugte Betonung der Bauchspeicheldrüse hatte der experimentellen Diabetesforschung lang ihren Stempel aufgedrückt, bis seit etwa 20 Jahren das Wechselspiel der gesamten innersekretorischen Drüsen einer Analyse unterworfen wurde, und sich jetzt erst die Gesamtregulation sinnvoll als eine Summenleistung der sich gegenseitig fördernden und hemmenden Inkretstoffe mit entscheidenden Rückwirkungen auf die Drüsen selbst abzuzeichnen beginnt.

Bereits MINKOWSKI sah das Wesen der Zuckerkrankheit in einer Funktionsstörung des Pankreas, die er mit dem Myxödem als Zeichen des Ausfalles der Schilddrüsenfunktion in Parallele setzt. Bereits 1889 vermutete LAGUESSE (Z_{II}) das Pankreashormon in den Inselzellen, doch erst 1902 sicherte LOPIE in den LANGERHANSschen Inseln die Stätte der innersekretorischen Pankreaswirkung. Noch sehr viel später, erst im Jahre 1921 gelang BANTING und BEST in Toronto der große Wurf, aus dem Pankreas das wirksame Inkret zu isolieren, das sie *Insulin* nannten. Schon viele Versuche wurden vorher in dieser Richtung angesetzt, ohne daß die vielen Hinweise auf den richtigen Weg konsequent durchgearbeitet und durchdacht worden wären. 1908 hat bereits ZÜLZER ein Pankreaspräparat in Händen, das bei intravenöser Anwendung einwandfrei die Zuckerausscheidung regulierte, jedoch wegen seiner Verunreinigung besonders durch Eiweiß und dessen Abbauprodukte unangenehme Nebenwirkungen zeigte. Am weitesten kam schon im Jahre 1912 E. L. SCOTT, der mit seinen fermentarmen und angesäuerten Pankreasextrakten einen deutlichen Einfluß auf die Hyperglykämie erzielte, ohne jedoch diese Wirkung auf ein Hormon zu beziehen.

MACLEOD (Z_{II}) und BEST führen zahlreiche Beweise dafür an, daß das Insulin tatsächlich in den Inselzellen gebildet wird. MACLEOD zeigte, daß bei verschiedenen Fischen aus den STANNIUSschen Körpern, die fast ausschließlich aus Inselzellen bestehen, große Insulinmengen gewonnen werden. Dieses wurde auch aus Pankreasgewebe erhalten, in dem die acinösen Teile nach Unterbindung des Ausführungsganges atrophieren und nur die Inselzellen erhalten waren. Diesen Zellen kommt zudem die typische morphologische Struktur mit zahlreichen Gefäßversorgungen zu, die für glanduläre Organe mit innerer Sekretion charakteristisch ist. Bei krankhafter Vermehrung des Inselgewebes, wie wir dies bei Inseladenom kennen, kommt es zu den charakteristischen Erscheinungen des Hyperinsulinismus mit Blutzuckersenkung und allen dazugehörigen

klinischen Erscheinungen [WILDER (Z_{II}), ALLEN, POWER und ROBERTSON u. a.], worüber wir später noch zu sprechen haben.

Über Herstellung und Dosierung des Insulins (vgl. S. 565).

Die *krystallisierten Insuline*, die eine Wirksamkeit von etwa 23 Insulineinheiten/mg haben, sind in ihren chemischen Eigenschaften gleich, unabhängig von Herkunft und Darstellungsverfahren. Insulin ist ein Eiweißkörper mit einem Molekulargewicht von 5101 (WESTPHAL und LANDIS). Mit der Ultrazentrifuge fanden SJÖRGEN und SVEDBERG früher bei einem p_H von 4,5—7 35000. Von den verschiedenen Aminosäuren, die nach saurer Hydrolyse nachgewiesen wurden, stehen mengenmäßig Leucin 30%, Glutaminsäure 21%, Tyrosin 12% und Cystin 12% im Vordergrund. MILLER und DU VIGNEAUD ist der Nachweis gelungen, daß die 3,2% Schwefel im Insulin nur als Cystin vorhanden sind. Die Wirksamkeit des Insulins bedingen mehrere Komponenten. Bei Reduktion der Disulfidgruppen tritt Inaktivierung ein (FREUDENBERG und WEGMANN), die nur teilweise rückgängig gemacht werden kann. 1—2 Disulfidgruppen sollen eine spezielle Funktion haben. Durch verdünntes Alkali werden geringe Mengen von Ammoniak abgespalten und Insulin wird unwirksam. Auch die Carboxyl- und Phenolgruppen (Tyrosin) sind physiologisch bedeutsam. Insulin ist ein Eiweißkörper eigener Art, dessen charakteristische Wirkung wahrscheinlich auf strukturelle Besonderheiten im Aufbau der einzelnen Aminosäuren und der gegenseitigen Beeinflussung ihrer verschiedenen Wirkgruppen beruht. Bei den Depotinsulinen sind die spezifischen Wirkgruppen durch Zusätze (Protamin, Surfen usw.) (vgl. auch S. 566) blockiert, wodurch eine protrahierte Wirkung erzielt wird, die TROPP polarographisch nachweisen konnte. DINGEMANSE stellte aus amorphem Insulin durch Adsorption an Kohle und anschließende Elution Insulin von der 4fachen Wirksamkeit (100 Insulineinheiten/mg) dar, das jedoch sehr empfindlich ist und nur eine kurze Haltbarkeit besitzt. Diese Entdeckung hat nur theoretisches Interesse, da die Wirksamkeitssteigerung wahrscheinlich auf Depolymerisationsvorgänge des stabilen Insulinmoleküls zurückzuführen ist. Von unreinen Insulinpräparaten wurde eine Eiweißverunreinigung abgetrennt, die BÜRGER *Glykagon* nannte, und der bereits in geringster Menge eine blutzuckererhöhende Wirkung zukommt.

Hypophyse. Die Hypophyse ist das Zentralorgan des ganzen endokrinen Systems. Ihre Wechselwirkungen mit den einzelnen Drüsen sind sehr vielgestaltig. In intensiver Forschung wurden in den letzten Jahren aus Hypophysenvorderlappen zahlreiche Hormone (thyreotropes, adrenotropes, laktogenes Hormon und 2 gonadotrope Hormone) isoliert und darüber hinaus noch verschiedene Wirkungsprinzipien beschrieben. Uns interessieren nur die Stoffe der Hypophyse, die in Beziehung zum Kohlehydratstoffwechsel stehen. Es ist das große Verdienst von HOUSSAY und seiner Schule, durch bahnbrechende Arbeiten der Forschung den Weg in dieses schwierige Gebiet erschlossen zu haben. Er stellte mit seinen Mitarbeitern folgendes fest:

1. Durch Entfernung der Hypophyse wird die Empfindlichkeit eines Hundes gegen Insulin erhöht und beim pankreatektomierten Tier die Stärke des Diabetes vermindert.

2. Hypophysenvorderlappenpräparate vermindern beim normalen oder hypophysektomierten Tier die Empfindlichkeit gegen Insulin. Die gleichen Präparate bringen jedoch hypophysektomierte-pankreatektomierte Tiere wieder in einen schweren diabetischen Zustand.

3. Durch Injektion von geeigneten Hypophysenvorderlappenpräparaten kann es auch beim Normaltier zum Diabetes kommen.

Bei jungen hypophysenlosen Tieren tritt im Hunger innerhalb der ersten Tage bereits eine schwere Hypoglykämie auf, die durch Kohlehydrate und

Fleischnahrung, nicht dagegen jedoch durch Fette (SOSKIN) beseitigt werden kann. Dabei kann das körpereigene Eiweiß offenbar nicht zur Zuckerbildung mobilisiert werden. Die niedrigere N-Ausscheidung und das niedrige D:N-Verhältnis hypophysektomierter-pankreatektomierter Tiere, das Fehlen jeder Fettwanderung und die geringen Grade der Ketonurie im Hunger bei solchen Tieren bestimmten HOUSSAY, LONG u. a. zu der Annahme, daß im Hunger die *Gluconeogenie versagt*. SOSKIN und Mitarbeiter konnten bei eviszerierten hypophysektomierten Tieren mit konstanter Kohlehydratzufuhr nachweisen, daß das extrahepatische Gewebe Kohlehydrat subnormal verwertet, während CREANDALL und CHERRY bei Leberdurchblutung eine stark verminderte Kohlehydratausschüttung beobachteten. Bei der zentralen Bedeutung der hepatischen Gluconeogenie für den Kohlehydratstoffwechsel mit ihrer Förderung durch Hypophysenvorderlappenhormone und ihre Bremsung durch Insulin sind uns jetzt die mannigfachen Stoffwechseleränderungen bei hypophysektomierten und hypophysektomierten-pankreatektomierten Tieren (Houssay-Hunde) verständlicher geworden.

Die Entdeckung HOUSSAY und seiner Schule, daß durch Injektionen von Hypophysenvorderlappenextrakten Diabetes entstehen kann, wurde unabhängig auch von EVANS, MEYER, SIMPSON und REICHERT, sowie von BAUMANN und MARINE gefunden. Da die Stoffwechselstörung „Diabetes mellitus“ eine Summe von Partialstörungen des intermediären Stoffwechsels ist, der sehr viestaltig von der Hypophyse seine Impulse erhält, ist es notwendig, alle Faktoren des Hypophysenvorderlappens, die hier wirksam sind, einer Analyse zu unterziehen.

Der *glykotope Faktor* (Antiinsulin Faktor). Die Beobachtung HOUSSAYS, daß Hypophysenvorderlappenextrakte bei normalen und hypophysektomierten Tieren zu einer Unempfindlichkeit gegen Insulin führen, wurde von YOUNG (Z_{II}) und Mitarbeiter einer genaueren Weiterbearbeitung unterzogen. Sie stellten fest, daß der glykotope Faktor *selbst nicht diabetogen* wirkt, dagegen einen abnormen hohen Glykogenspeicher in Leber und Muskel während kurzer Fastenzeit aufrechterhält. Diese Extrakte lassen den Blutzuckerspiegel selbst unbeeinflusst. Es konnte gezeigt werden, daß die glykotope Substanz nicht identisch ist mit Prolactin, mit dem thyreotropen und gonadotropen Hormon, und mit der ketogenen und der Melanophoren-ausbreitenden Substanz. Die glykotope Substanz konnte bisher noch nicht isoliert werden, dabei ist es möglich, daß sie ein Bestandteil des diabetogenen Komplexes ist.

Für die *ketogene Wirkung* des Hypophysenvorderlappens, die von BUM und LING zuerst beschrieben wurde, konnten SHIPLEY und LONG zeigen, daß der ketogene Faktor, das diabetogene Prinzip und das Wachstumsprinzip identisch sind.

Das diabetogene Prinzip. Es besteht wahrscheinlich aus einem hitzelabilen und einem hitzestabilen Teil und wirkt sowohl auf das Pankreas durch Herabsetzung der Insulinausschüttung (HOUSSAY und FOGLIA) als auch auf das extra-pankreatische Gewebe durch Verminderung der Kohlehydratoxydation (RUSELL und BENNETT).

Bei der Injektion von gleichen Mengen des diabetischen Faktors tritt nach einer Latenzzeit von 3—5 Tagen, in der sich bereits die Herabsetzung der Empfindlichkeit gegen Insulin zeigt, Hyperglykämie, Glucosurie, Ketonurie, Hyperlipämie, vermehrte Stickstoffausscheidung, Polyurie und Polydipsie auf. Doch unterscheidet sich diese Zuckerkrankheit vom Pankreasdiabetes! Das Körpergewicht zeigt eher eine Neigung zum Ansteigen als zum Absinken und trotz großer Zuckerverluste durch den Harn bleiben normale Leberglykogenwerte lange erhalten. Die Tiere werden jedoch bald gegen die gleiche Dosis des dia-

betogenen Faktors des Hypophysenvorderlappens refraktär und der Blutzucker kann wieder auf normale Werte absinken. Wurde dagegen die tägliche Menge des injizierten Extraktes gesteigert, so gelang es YOUNG bereits innerhalb von 11 Tagen einen dauernden Diabetes zu erzeugen, der auch in unveränderter Stärke weiterbesteht, wenn die Injektionen aufhören.

YOUNG und MARKS fassen ihre Beobachtungen in folgende Punkte zusammen:

1. Dem hypophysären Diabetes fehlt die Neigung zu Spontanremissionen und die Ketonurie kann ein Jahr und länger nach Absetzen der Injektionen noch ansteigen.

2. Die Insulinbehandlung kann lange Zeit bei genügender Nahrung unterbleiben. Bei plötzlichem Insulinentzug dagegen kann im Koma Tod eintreten.

3. Das Insulinbedürfnis mancher Tiere ist sehr viel größer als das pankreatektomierter Tiere unter gleichen Bedingungen, um die Glykosurie zu kompensieren.

4. Ochsentalg vermindert die Glykosurie und Ketonurie. Die diabetischen Symptome können bei dieser Nahrung sogar verschwinden, um bei Fleischkost wieder zu erscheinen.

5. Die LANGERHANSschen Inseln zeigen schwere pathologische Veränderungen mit ausgedehnter Hyalinisierung der Inselsubstanz.

Die nicht dialysierbare diabetogene Substanz läßt sich bei 0° fraktionieren. Sie ist nicht identisch mit Prolactin, mit dem thyreotropen und gonadotropen Hormon, und mit dem glucotropen und melanophorenausbreitenden Prinzip. Eine Trennung von der ketogenen, der glykostatischen (RUSELL und BENNETT) und adrenotropen Substanz konnte noch nicht erreicht werden.

Die *pankreatrope Wirkung* von Hypophysenvorderlappenextrakten wurde zuerst von ANSELMINO, HEROLD und HOFFMANN beschrieben. Diese Autoren sahen eine Vergrößerung und Vermehrung der LANGERHANSschen Inseln. Diese Untersuchungen sind nicht unwidersprochen geblieben (SANTO). MARKS und YOUNG konnten mit diesen Extrakten jedoch eine starke Vermehrung des Insulingehaltes im Rattenpankreas nachweisen und sehen in diesem Verhalten eine Erklärungsmöglichkeit für das zuerst bestehende Refraktärstadium gegenüber dem *diabetogenen Prinzip*. Das Pankreas hat die Möglichkeit, den diabetischen Reiz des Hypophysenvorderlappens durch Vermehrung der Insulinproduktion bis zu einer gewissen Grenze zu kompensieren. YOUNG hält auch eine primäre Gegenreaktion des Pankreas auf diese pankreatropen Extrakte für möglich, da bei Ratten zwar die Inselzellen stark vermehrt werden, jedoch kein Diabetes durch diabetogene Extrakte erzielt werden kann.

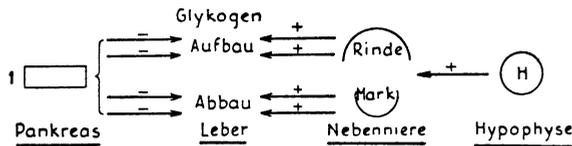
Die *überragende Bedeutung der Hypophyse für die Regulation des Kohlehydratstoffwechsels* haben wir in ihren einzelnen Komponenten untersucht. Die beherrschenden Symptome sind: *Hemmung der Insulinwirkung, Hemmung der Insulinsekretion, Anregung der Glykogenansammlung in Leber und Muskel durch Gluconeogenie, Senkung der Kohlehydratoxydation*. Diese Eigenschaften verflechten die Hypophyse aufs engste mit der Intensivierung eines bestehenden Diabetes oder dem Entstehen eines neuen Diabetes.

Hypophyse und Pankreas sind das Kernstück der Kohlehydratstoffwechselregulation. YOUNG beobachtete, daß seine diabetogenen Extrakte des Hypophysenvorderlappens auch gewöhnlich *wachstumsfördernde* Wirkung haben. Er hält es deshalb für möglich, daß das Wachstumsprinzip und das diabetogene Prinzip sehr nahe verwandt oder sogar identisch sind. Können die Inseln auf den Reiz dieser Extrakte nicht genügend schnell und zur Kompensation ausreichend Insulin produzieren, wird die diabetische Wirkung im Vordergrund stehen, passen sich dagegen die Inseln wie bei den Ratten, völlig dem Überangebot an, scheint es möglich, daß das Wachstum vorzugsweise durch Stickstoff-

retention und gesteigerte Kohlehydratoxydation gefördert wird. DINGEMANSE dagegen will das Wachstumshormon, das man auch „chondrotropes“ Hormon nennen könnte, weil es einen wichtigen Angriffspunkt in der Epiphysenscheibe der Knochen hat, identifiziert haben, obwohl diese Untersuchungen des LAQUEURSchen Laboratoriums bisher noch nicht andernorts bestätigt werden konnten. Es soll keine Identität mit dem Kohlehydratstoffwechselhormon, dem diabetogenen oder „ketogenen“ Hormon bestehen.

RIESSER betont neuerdings nachdrücklichst, daß der *Einfluß des Hypophysenvorderlappens* auf den Kohlehydratstoffwechsel *über die Nebenniere* geht. Rinde und Mark sind nach ihm eine funktionelle Einheit und wirken auf die Regulation des Blutzuckers als *Synergisten*, wenn es auch den Anschein hat, als ob eine antagonistische Wirkung bestände! Adrenalin vermindert zwar den Leberglykogenbestand und die Nebennierenrinde vermehrt ihn durch Gluconeogenie! Beide Wirkungen dienen jedoch im gleichen Maße nur der Blutzuckererhöhung und darauf allein kommt es letzten Endes an. Hieraus ergibt sich zwangsläufig, daß *Insulin der Gegenspieler beider Teile der Nebennieren* ist, wenigstens was den Kohlehydratumsatz in der Leber betrifft. Insulin hemmt die Gluconeogenie (also die Zuckerneubildung) und gleichzeitig auch die Glykogenolyse (also die Zuckerentstehung aus Glykogen), wodurch die Voraussetzungen für das Absinken des Blutzuckers gegeben sind. Diese beiden antagonistischen Wirkungen des Insulins auf den Glykogenbestand der Leber treten für die Blutzuckerregulation als Synergisten in Erscheinung. RIESSER hat diese Zusammenhänge sehr klar erkannt und herausgestellt. Er zieht weiter hinaus die Schlußfolgerung, daß es in Einklang mit allen bekannten wichtigen experimentellen Befunden (LONG, COREY und BRITTON usw.) nur *ein einziges, den Kohlehydratstoffwechsel regulierendes Hypophysenvorderlappenhormon* geben kann, und dieses ist das *adrenotrope Hormon*, das auf beide Nebennierenanteile in gleichem Maße wirkt. In den sehr indrucksvollen Schemen der Abb. 5 erläutert er die Kohlehydratregulation

Schema 1 macht deutlich, daß das Gleichgewicht zwischen den Glykogen-aufbauenden und -abbauenden Vorgängen in der Leber als Resultat des Antagonismus der Einwirkungen von Pankreas und Nebennierenhormonen nur dann besteht, wenn die Nebenniere vom HVL. aus ständig erregende Impulse erhält. Von diesem Grundschemata ausgehend lassen sich weiterhin sämtliche Erscheinungen ableiten, die unter den mannigfachsten Bedingungen der Drüsensexstirpationen sowie der Extraktzufuhr tatsächlich festgestellt sind, und wir erhalten die Möglichkeit, sie alle unter gemeinsamen Gesichtspunkten zu erklären.



Schema 2. Entfernung des HVL.

Folgen: Herabsetzung der Funktion der Nebenniere als Ergebnis des Ausfalls der vom HVL. ausgehenden Dauererregung; Überwiegen der Pankreasfunktion — Injektion nicht nur von Hypophysen-Vorderlappenextrakt sondern ebenso von Nebennieren-Rindenextrakt hebt die Wirkung der Hypophysektomie auf (KATZIN und LONG; COREY).

Symptome: Hypoglykämie, Abnahme der Glykogenbestände.

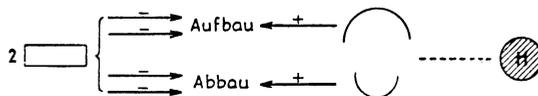
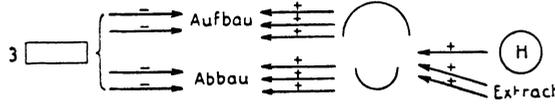


Abb. 5. Schema 1 und 2.

Schema 3. Injektion von HVL.-Extrakt bei vorhandener oder fehlender Hypophyse.
Folgen: Übererregung der Nebenniere, relative Insuffizienz des Pankreas (YOUNG; DOHAN und LUKENS).

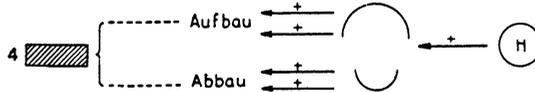
Symptome: Diabetische Stoffwechsellaage.



Schema 4. Entfernung des Pankreas.

Folgen: Überwiegen der Nebennierenfunktionen.

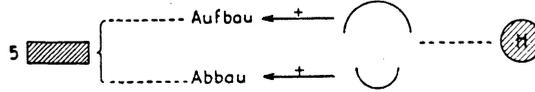
Symptome: Diabetes.



Schema 5. Entfernung sowohl des Pankreas wie der Hypophyse.

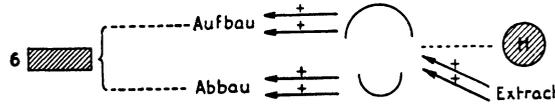
Folgen: Hemmung der Nebennierenfunktion bei gleichzeitigem Fehlen des Insulins. — Adrenalektomie wirkt ähnlich (LONG und LUKENS).

Symptome: Abgeschwächter Diabetes („HOUSSAY-Phänomen“).



Schema 6. Entfernung des Pankreas sowie der Hypophyse, Injektion von HVL.-Extrakt.
Folgen: Nebennierenfunktion voll erhalten oder verstärkt bei fehlender Insulingegenwirkung.

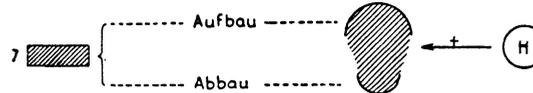
Symptome: Diabetes (LONG und LUKENS; LUKENS und DOHAN; LONG, KATZIN und FRY).



Schema 7. Entfernung des Pankreas und der Nebenniere bei erhaltener Hypophyse.
 (Literatur bei LONG, KATZIN und FRY.)

Folgen: Gleichzeitiger Ausfall sowohl der Nebennierenhormone wie des Insulins.

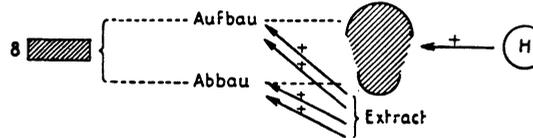
Symptome: Kein Diabetes.



Schema 8. Entfernung des Pankreas und der Nebennieren(rinde). Injektion von Nebennierenrinden-Extrakt. Hypophyse intakt (LUKENS und DOHAN).

Folgen: Volle Nebennierenwirkung bei fehlendem Insulinantagonismus.

Symptome: Diabetes.



Schema 9. Entfernung von Pankreas und Nebennieren. Injektion von HVL.-Extrakt.
Folgen: Keine Wirkung des HVL.-Extraktes auf Nebennieren möglich, fehlende Insulinwirkung.

Symptome: Kein Diabetes (LONG, KATZIN und FRY; hier auch Hinweis auf gegenteilige Angaben).

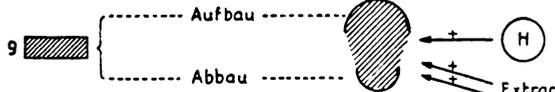


Abb. 5. (Fortsetzung.) Schema 3—9.

unter diesem einheitlichen Gesichtspunkt. So hat denn RIESSER zum erstenmal die ganze hormonale Kohlehydratstoffwechselregulation unter einem klaren und einheitlichen Gesichtspunkt herausgestellt. Seine Theorie hat viel Bezeichnendes an sich!

Kontrainsuläres und *thyreotropes* Hormon (vgl. S. 436 u. 441), *corticotropes* Hormon (vgl. S. 447).

Von den *Hypophysenhinterlappen*präparaten wurde besonders mit dem blutdrucksteigernden Tonephin eine Hyperglykämie beobachtet (HAFERKORN und LENDLE u. a.), die nach ASCHNER und JASO-ROLDAN sowohl indirekte durch Adrenalinmobilisierung, als auch direkt durch Glykogenolyse entstehen soll. Eine direkte diabetogene Wirkung kommt diesen Extrakten nicht zu.

Nebenniere. Die grob morphologische Trennung der Nebenniere in Mark und Rinde ist durch die Arbeiten v. LUCADOUS, der innige strukturelle Zusammenhänge zwischen diesen beiden Teilen aufdeckte, mehr auf eine funktionale Betrachtungsweise hingelenkt worden. BACHMANN lehnt das Epinephrom v. LUCADOUS ab und kommt auf Grund sehr gründlicher Studien zu der Ansicht, daß fließende Übergänge zwischen Rinde und Mark *nicht* bestehen. ROGOFF (ZII) nimmt mit anderen auf Grund seiner experimentellen Arbeiten jedoch an, daß das Hormon des Markes erst das der Rinde aktiviert.

Mark und Rinde haben für die Erhaltung des Lebens eine verschieden wichtige Bedeutung; marklose Tiere zeigen zwar eine Insulinüberempfindlichkeit, sind aber sonst in ihren Lebensfunktionen nicht wesentlich gestört. Rindenlose Tiere dagegen sterben bald. Wir werden Mark und Rinde in ihrer Bedeutung für den Kohlehydratstoffwechsel getrennt untersuchen.

Nebennierenmark. Der Wirkstoff des Nebennierenmarkes, das Adrenalin, erzeugt bei parenteraler Verabreichung eine starke Hyperglykämie (vgl. auch S. 437), die häufig von einer Glucosurie begleitet ist. Auch hierbei steht die Leber im Brennpunkt des Stoffwechselgeschehens. Bei entlebten Tieren (MANN und MAGATH) tritt keine Blutzuckererhöhung ein, trotzdem sich die Muskelmilchsäure erhöht; denn sie kann nicht durch die Vermittlung der Leber zu Kohlehydrat umgeformt werden! Adrenalin steuert die Glykogenolyse; aus Leberglykogen erhöht sich der Blutzucker, aus Muskelglykogen die Milchsäure. Der Impuls des Adrenalins zur Blutzuckererhöhung wird noch gleichzeitig unterstützt durch die periphere Herabsetzung der Zuckeroxydation (CORI und CORI, COLWELL). So hat das Adrenalin im Kohlehydratstoffwechsel seine besondere Stellung als Hormon zur schnellen Beseitigung der lebensbedrohenden hypoglykämischen Schockzustände.

Bei häufigen wiederholten Injektionen von Adrenalin steigt der Blutzucker immer wieder an, wenn auch der Glykogengehalt der Leber auf sehr geringe Werte abfällt, jedoch niemals ganz verschwindet. Ähnliche Beobachtungen machte POLLAK, wenn er die verabreichten Adrenalinmengen langsam aber ständig steigerte und dabei immer eine Glucosurie nachwies. Die durch Adrenalin erzwungene Verminderung des Leberglykogens setzt ihrerseits zugleich einen starken Reiz für die Glykogenneubildung, so daß die Leber niemals völlig glykogenfrei werden kann. CORI fand, daß Adrenalin die Leberglykogenbildung aus der von den Muskeln zugeführten Milchsäure begünstigt. RIESSER meint hierzu, daß die angeregte Gluconeogenie aus Eiweiß und Fett über die Stimulierung der Rindensekretion geht.

Bei der Besprechung der Blutzuckerregulation (vgl. S. 434) haben wir gesehen, wie das kontrainsuläre Hormon des Hypophysenvorderlappens bei Hyperglykämie durch Vermittlung des Nervensystems den Induktionsreiz zur Glykogenolyse teils durch Vermittlung des Nebennierenmarkes, teils durch direkte Bahnen zur Leber auslöst.

Über die Bedeutung des Nervensystems bei den innersekretorischen Wechselwirkungen wird am Ende dieses Abschnittes berichtet (vgl. S. 451).

Nebennierenrinde. Die Nebennierenrinde untersteht ebenso wie das Mark den regelnden Einflüssen der Hypophyse. ANSELMINO, HEROLD und HOFFMANN beschrieben 1934 einen Wirkstoff den sie aus dem Hypophysenvorderlappen gewonnen hatten, der die Nebennierenrinde verbreitert. Umgekehrt führt die Hypophysektomie zu einer Atrophie der Rinde, die jedoch durch Injektion wirksamer Extrakte des Hypophysenvorderlappens verhindert werden kann. Dieser Wirkstoff wird *corticotropes Hormon* genannt. Die Einflüsse des Nebennierenrindenhormons auf den Kohlehydratstoffwechsel sowie die Beziehung dieses Hormons zu den anderen Inkretdrüsen wurde besonders durch die langjährigen Arbeiten von LONG (Z_{II}) und seiner Schule geklärt. Bei adrenaletomierten Tieren steht die Störung des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes im Vordergrund, die auch primär zum Tode führt (LOEB, HARROP, ZWEMER, SWINGLE, KENDALL und HARTMANN). Bei ausreichender Kochsalzzufuhr zeigen diese Tiere, wenn sie gut gefüttert sind, keine sinnfällige Abweichung in ihrem Kohlehydratstoffwechsel. Anders ist es aber im Hunger. Unter Absinken des Leber- und Muskelglykogens (BRITTON und SILVETTE) kommt es zur Hypoglykämie und einer erheblichen Verminderung der N-Ausfuhr (EVANS). Das Leben dieser Tiere kann nicht durch Zufuhr von Glucose allein verlängert werden, und sie sterben mit hohen Glucosewerten. Umgekehrt wurde durch wirksame Nebennierenrindenextrakte bei normalen und adrenaletomierten Ratten, die mit Glucose gefüttert waren, eine starke Leberglykogenzunahme auf das 10—40fache unter Blutzuckeranstieg beobachtet, während sich der Muskelglykogenspiegel nicht erhöhte. Auch klinische Beobachtungen sind hier von Interesse. So fanden LUKENS, FLIPPIN und THIGPEN, daß bei 55 Fällen von Hyperplasie und Tumoren der Nebennierenrinde 44% Glucosurie hatten. Als Quelle der Kohlehydratneubildung wurde durch N-Bilanz-Untersuchungen ein erhöhter Eiweißabbau festgestellt, der mit einer Verminderung der Glucoseoxydation einhergeht (LONG und Mitarbeiter). Von besonderer Bedeutung müßten für die Erklärung der Wirkung des Nebennierenrindenhormons auf den Kohlehydratstoffwechsel Untersuchungen sein, die dieses Hormon im Kreis der gestörten Kohlehydratregulation prüften! Eine Glucosurie durch partielle Pankreatektomie (SHAPIRO und PINCUS) wird sowohl durch Hypophysektomie (HOUSSAY) als auch durch Adrenaletomie (LONG und LUENS) gebessert und kann sogar ganz verschwinden. Durch Verabreichung von Rindenhormonen wird jedoch die Höhe der alten Zuckerausscheidung wiederhergestellt, und sie kann sogar bei großen Hormonmengen die Werte vor der Adrenaletomie noch übersteigen! Dieser Versuch beweist, daß Nebennierenrindenhormon, obwohl es insulinähnlich wirkt (TROPF und KÖHLER) und Glykogenvermehrung erzielen kann, nicht mit Insulin synergistisch ist. Denn Insulin würde bei diesen Tieren die Glucosurie bessern und nicht verschlimmern! Das gleiche Ergebnis der Glykogenvermehrung erzielen Nebennierenrindenhormon und Insulin auf völlig verschiedenen Wegen; Nebennierenrindenhormon regt die Gluconeogenie aus Eiweiß und Fett an, während Insulin bereits vorhandenes Kohlehydrat zu Glykogen polymerisiert und deswegen antiglykogenolytisch wirkt. Da Nebennierenrindenhormon die Glykogeneogenese und Milchsäurebildung im gleichen Organ (Leber) mindert, nimmt RIESSER einen Antagonismus zum Insulin an, so daß er direkt von einem Antagonismus Insulin \rightleftharpoons Nebenniere, diese als *Ganzes* betrachtet, spricht, wenigstens was die Beziehungen zur Leber betrifft. Aufschlußreich sind die Untersuchungen mit Nebennierenrindenhormon bei hypophysektomierten Tieren. Während bei diesen Tieren die Gluconeogenie darniederliegt, wird sie durch die Rindenhormonbehandlung ausgeglichen, während sich jedoch alle Störungen im Kohlehydratstoffwechsel nicht beheben lassen.

Bei diesen experimentellen Ergebnissen erhob sich immer wieder die Frage, inwieweit die Hypophysektomie auch über die sekundäre Atrophie der Nebennierenrinde wirksam wird, denn sowohl die Hypophyse als auch die Nebennierenrinde fördern die Gluconeogenie besonders aus Eiweiß! So wird es auch verständlich, daß Nebennierenrindenhormon bei hungernden hypophysektomierten-pankreatektomierten Ratten „diabetogen“ wirkt, wie wir schon gesehen haben. Es ist sicher, daß die verschiedenen Nebennierenrindenhormone identisch sind, die den Kohlehydratstoffwechsel, den Elektrolythaushalt und das Leben nebennierenloser Tiere aufrechterhalten. Dabei besteht nach LONG ein quantitativer Wirkungsunterschied; Corticosteron und Dehydrocorticosteron üben im Gegensatz zu Desoxycorticosteron und Progesteron eine starke Wirkung auf den Kohlehydrathaushalt aus, während der Einfluß sämtlicher Substanzen auf den Elektrolythaushalt etwa gleich ist.

Sowohl LONG als auch RUSSELL nehmen zwischen Hypophyse und Nebennierenrinde einen Synergismus an, wobei eine gewisse Menge Rindenhormon notwendig ist, um die Wirkung des Hypophysenfaktors zu ermöglichen. Denn bei adrenaletomierten-pankreatektomierten Ratten erzeugen am intakten Tier vollwirksame diabetogene Extrakte keine Glucosurie. Auf der anderen Seite bewirken jedoch diese Extrakte eine Steigerung der Glucosurie, wenn die Tiere nach der Adrenaletomie Rindenhormone erhielten.

Aus diesen Beobachtungen schließen die Autoren mit Recht, daß das Rindenhormon allein die Glucosurie vermehren kann, die ganze „diabetogene“ Wirkung des Hypophysenvorderlappens jedoch nicht durch die Nebennierenrinde übertragen werden kann. Das Wesen des Synergismus dieser beiden Hormone ist noch nicht völlig klar. Nach den bisherigen experimentellen Unterlagen scheint die „diabetogene“ Wirkung des Hypophysenvorderlappens mit einem Faktor auf die Nebennierenrinde, mit einem zweiten Faktor direkt auf das Gewebe zu wirken, obwohl SELYE und DOSNE gezeigt haben, daß bei teilweise hepatektomierten Ratten zwar Nebennierenrinde den Blutzuckerabfall hemmt, während es bei völlig hepatektomierten Tieren ohne Einfluß war. Von besonderer Bedeutung für den ganzen Kohlehydratstoffwechsel ist die spezifische Wirkung der Nebennierenrindensubstanzen, die vielgestaltigen Phosphorylierungsprozesse [VERZÁR (Z_{II})] zu steuern, was gerade für den Glykogenaufbau vielleicht sogar entscheidend ist.

Schilddrüse. Die Verflechtung der Schilddrüse mit dem Kohlehydratstoffwechsel ist sehr vielgestaltig und von besonderer Art. Ihre Stellung im Inkretorium ist allseitig gebunden und muß zum Verständnis kurz skizziert werden. Der Schilddrüse übergeordnet ist die Hypophyse, die durch das thyreotrope Hormon die Schilddrüsentätigkeit regelt. Das Schilddrüsenhormon greift rückläufig nun seinerseits wieder am Zwischenhirn primär an. So konnte SCHITTENHELM und EISLER dort bei Basedowikern einen erhöhten Jodgehalt nachweisen. ISSEKUTZ untersuchte durch Dekapitation und durch die Wirkung von Hirnstammnarkotica das Ausbleiben der spezifischen Hormonwirkung auf den Stoffwechsel. Das Verbundensein der Schilddrüsenregulation mit den vegetativen Zentren des Gehirns wird noch weiter durch klinische Beobachtungen erhärtet. Oft kann eine Hyperthyreose durch schwere seelische Erschütterungen ausgelöst werden, was SAUERBRUCH bestimmte, direkt von einer „Commotio der Schilddrüse“ zu sprechen.

Die Schilddrüse unterliegt besonders dem Einfluß des Sympathicus und steht so in einer funktionellen Reihe mit dem chromaffinen System und dem Nebennierenmark. Diese enge gemeinsame Beziehung ist in ihrer Abgestimmtheit eine Notwendigkeit für den geordneten Stoffwechselablauf. Nach Unterbindung der

Nebenniere tritt durch Thyroxingaben *kein* Blutzuckeranstieg ein, obwohl bei normalen Tieren als Folge des Thyroxinreizes vermehrt Adrenalin gebildet wird, wie ZUNZ und LA BARRE durch Anastomoseversuche zweifelsfrei nachwies. MINOUCHI fand bei seinen histologischen Untersuchungen über die Wirkung von Schilddrüsensubstanz beim Kaninchen schwere Veränderungen an den endokrinen Drüsen. Nebennierenrinde und -mark sind hypertrophisch, während das Mark später atrophisch wird und degeneriert. Am stärksten sind die Veränderungen am Pankreas, das eine Atrophie des Parenchyms und der Inseln zeigt, in fortgeschrittenen Fällen auch Degenerationen (KURIYAMA, HARRING). So leiten die histologischen Veränderungen zu den Störungen des Stoffwechsels über. Im Vordergrund aller Störungen steht bei der Überfunktion der Schilddrüse die Steigerung der Verbrennungsvorgänge. Es kommt sowohl bei den klinischen als auch bei den experimentellen Formen der Hyperthyreosen häufig zu *Hyperglykämie* und *Glucosurie*. In Zusammenhang hiermit steht ein völliges Verschwinden des Leberglykogens (CRAMER und KRAUSE, PARHON, ROMEIS u. a.), während sich das Muskelglykogen (EITEL und LOESER) nicht vermindert. Die Zusammenhänge der Schilddrüsenüberfunktion mit dem Kohlehydratstoffwechsel haben besonders ABELIN und KÜRSTEINER untersucht und machten die überraschende Feststellung, daß sich bei der thyreotoxischen Glykogenverarmung der Leber keine Leberverfettung und nur geringgradige Acetonurie sowie kein nachweisbarer vermehrter Fetttransport vorfindet. Eine glykogenverarmte Leber kann unter Thyroxinwirkung selbst mit bevorzugten Glykogenbildnern keine Reservekohlehydrate aufbauen (ABDERHALDEN und WERTHEIMER), während die Leber ihren Glykogenbestand weitgehend halten kann, wenn vom Anfang der Hormonvergiftung ab reichlich Nahrung mit Fett gegeben wird (BÖSL). Diese Befunde weisen den Weg zur Deutung der Stoffwechselzusammenhänge. Der Glykogenmangel in der Leber ist sicherlich nicht die Folge einer direkten Leberzellenschädigung, da nach Abbremsung der Hyperthyreose die Glykogenbildung sofort wieder beginnt. Die Störung liegt in dem unerhört großen Brennmaterialbedürfnis der ganzen Körperzellen sowohl für Fett als auch für Kohlehydrat. Fett wird nicht in vermehrtem Maße (fehlende Lipämie!) zielgerichtet zur Gluconeogenie (Hunger, Diabetes!) in die Leber transportiert, sondern zum größten Teil schon direkt im Gewebe oxydiert. Es besteht ein Wettlauf zwischen dem Aufbrauch der Vorräte und der Verbrennungsrasanz des Gewebes, die mit fortschreitender Krankheit immer mehr zunimmt. Dabei kann es trotz fortbestehender Glykoneogenie gar nicht wegen der zunehmenden negativen Bilanz zum Aufbau von Glykogen kommen (CRAMER und KRAUSE, ABELIN u. a.), und die vorhandenen Vorräte an Glykogen und Fett schwinden, wenn sie nicht von Anfang an durch calorienreiche Nahrung geschont werden. Die gleichzeitig beobachtete Hyperglykämie entsteht durch die synergistische Anregung des Nebennierenmarks zur vermehrten Adrenalinproduktion, wodurch wiederum vermehrt Insulin ausgeschüttet werden muß (ZUNZ und LA BARRE). Die beobachteten histopathologischen Drüsenveränderungen bestätigen diese Befunde. Das in höchster Aktivität und unter Anspannung aller Reserven arbeitende inkretorische System ist gegen zusätzliche Belastung sehr empfindlich geworden. Mit Insulin tritt Hypoglykämie ein; durch Insulin und Zucker kann der Glykogenzerfall im Gegensatz zum Hunger und zur Phlorrhizinhyperglykämie nicht behoben werden (BRENTANO), da Insulin die Zuckeroxydation noch mehr steigert, wozu der Zuckernachschub nicht ausreichend ist und Hypoglykämie eintritt. Auch bei hypophysektomierten Ratten, die im Hunger zur Hypoglykämie neigen, kann Thyroxin, trotzdem es nach ALTHAUSER die Resorption der Kohlehydrate aus dem Darm stark steigert, den Kohlehydratbestand bei fastenden Tieren nicht bessern (RUSSELL).

Es findet sich aber nicht nur die Insulinüberempfindlichkeit bei Überfunktion der Schilddrüse, sondern auch in gleichem Maße bei Unterfunktion, obwohl gerade hier vermehrt Glykogen und Fett gestapelt ist! MEYTHALER und MANN erklären dieses Verhalten aus dem veränderten Funktionszustand des sympathico-adrenalen Systems. Bei Hyperfunktion bedingt der Glykogenmangel, bei Hypofunktion die langsamere Glykogenolyse und die ungenügende Gegenregulation durch Adrenalinmangel die Hypoglykämie.

DOHAN und LUKENS fanden, daß die Thyreoidektomie beim Vergleich mit der Hypophysektomie keine wesentliche Rolle im pankreaslosen Tier spielt. Die Hauptwirkung der Schilddrüse auf den Kohlehydratstoffwechsel besteht hauptsächlich in der gesteigerten Glykogenolyse und der auch dadurch indirekt ausgelösten vermehrten Gluconeogenie.

Geschlechtsdrüsen. Die Geschlechtsdrüsen stehen zu dem Kohlehydratstoffwechsel nur in einer losen Beziehung. Ihre Wirkung ist ein Teil des Summenpotentials der Hypophyse. Verminderung oder Verstärkung der Wirkung der Sexualdrüsen zeigt über die Hypophyse Störungen im Stoffwechsel. Die *Kastration* löst eine Hypertrophie dieser Inkretdrüse mit Funktionssteigerung aus, die auch morphologisch durch das Auftreten der „Kastrationszellen“ im Hypophysenvorderlappen eine besondere Heraushebung erfährt, gleichzeitig tritt eine Verbreiterung der Nebennierenrinde ein, und auch die Inselzellen reagieren mit einer Hyperplasie (CHAMPY, KRITSCH und LOMBART, TUSQUES u. a.). So konnte jüngst E. HOFFMANN nachweisen, daß sich durch Kastration die Inselzellen um 80% auf Kosten des exkretorischen Drüsenanteils vermehren, als Folge der dadurch bedingten vermehrten Insulinproduktion steigt das Herz- und Muskelglykogen (SCHUMANN) stark an. Die Veränderungen des normalen Stoffwechselgefüges sehen wir bei den Kastraten als eunuchoiden Hochwuchs, der auf eine besondere Beteiligung des Wachstumshormons im Hypophysenvorderlappen hinweist und als Fettsucht, die vielleicht in der Vermehrung des pankreotropen Faktors des Hypophysenvorderlappens ihre Erklärung findet.

Die Hypophysentätigkeit wird umgekehrt durch ein *Übermaß* von *Sexualhormonen* gedämpft. Dies äußert sich in einer Senkung des Blutzuckers (RATHERY und FROMENT, LEHWIRT), einer günstigen Beeinflussung des Altersdiabetes (VEIL und LIPROSS), einer starken Abnahme von Herz- und Muskelglykogen (SCHUMANN) und damit zusammenhängend in einer Regularisierung des erniedrigten Alterskreatinstoffwechsels (SCHITTENHELM und BÜHLER).

Wie sehr die Funktion der Geschlechtsdrüsen mit dem Stoffwechsel verhaftet ist, können wir an den mannigfachen Störungen bei Frauen erkennen, wenn deren Drüsen spiel in der Periode, in der Schwangerschaft und in der Involutionszeit nicht voll und leicht anpassungsfähig, sowie ausgeglichen ist. Wir erinnern in diesem Zusammenhang an die Schwangerschaftsdiabetes und die Fettsucht im Matronenalter.

Die experimentelle (BELKIN, MICHALOWSKY und FALIN) und klinische diabetische Stoffwechselstörung führt als Rückwirkung auf die Gonaden nicht selten zu deren Atrophie mit Impotenz, die häufig sogar ein Frühsymptom des Diabetes ist.

Thymus. Die Bedeutung des Thymus ist von allen innersekretorischen Drüsen trotz umfassender Bearbeitung immer noch nicht klargestellt. Es geht um die Frage, ob dem Thymus überhaupt eine inkretorische Wirkung zukommt! Man hat dabei stets an eine Beziehung zur Hypophyse gedacht (SMITH, KARFAN, KEMP u. a.), um so mehr, als gonodotrope Hormone einen hemmenden Einfluß auf das Wachstum des Thymus ausüben sollen (EVANS und SIMPSON, KLEIN,

BUTCHER und PERSIKE u. a.). Andere Autoren haben einen Einfluß des Thymus auf das Wachstum völlig vermißt [LEREBoullet und ODINET, HAMMER (Z_{II})], während LEVIE, UYLDERT und DINGEMANSE mit wäßrigen Thymusextrakten bei hypophysenlosen Ratten eine Zunahme des Längenwachstums fanden und ein thymotropes Hormon für möglich halten. Auf Grund eingehender histologischer Arbeiten bei verschiedenen Krankheiten mit einer möglichen Beteiligung des Thymus glaubt WEISE den Beweis für dessen Drüsenstruktur endgültig erbracht zu haben. BOMSKOV und Mitarbeiter behaupten, das thymotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens, das nach ihrer Meinung mit dem Wachstumshormon identisch ist, und das fettlösliche eigentliche Thymushormon (Thymhormon) isoliert zu haben. Als Kriterium für ihre Existenz wurde besonders der Glykogenestest angeführt. Es ist ALBERS und ATHANASIOU absolut zuzustimmen, wenn sie diesen unspezifischen Test, der ebenso wie der Blutzucker sehr vielseitigen und vielgestaltigen Einflüssen unterliegt, als entscheidendes Beweismittel für ungenügend erachten. Sie sind dazu um so mehr berechtigt, als sie mit Lipoidextrakten, die genau nach den Vorschriften von BOMSKOV bereitet waren, die Angaben dieses Autors über die Steuerung eines glykogensenkenden Faktors des Hypophysenvorderlappens, dem sog. thymotropen Hormon durch den Thymus nicht bestätigen konnten. Sie lehnen es ab, in der Hypophyse ein der Thymusdrüse übergeordnetes System zu erblicken. Auch OBERDISSE verneint, daß das diabetogene Prinzip des Hypophysenvorderlappens, auf dessen Ausfall der HOUSSEY-Versuch beruht, seine Wirkung über den Thymus entfaltet.

Die ganzen Fragen, die um die Funktion des Thymus wieder vielerorts erhöht werden, sind in vollem Fluß. Es wird notwendig sein, zuerst einmal den Drüsencharakter endgültig zu sichern und dann das morphologische Verhalten des reinen Drüsenkörpers unter den verschiedenen Polaritäten des Inkretoriums genauestens zu überprüfen.

b) Einfluß des Nervensystems.

Der Begriff der *übergeordneten Zentren*, den JACKSEN prägte, ist durch eine mehr funktionale Betrachtungsweise (GOLDSTEIN, v. WEIZSÄCKER, HESS) erschüttert worden. GRAFE (Z_{II}) betont demgegenüber nachdrücklichst, daß es bei den Stoffwechselforgängen keinen Funktionswandel gibt und sich die alte Zentrenlehre auf dem Gebiet der vegetativen Lebensfunktionen behauptet. Der Sonderaufbau des Gehirns mit der Anhäufung verschiedenartigster Kerngebiete und dem gedrängten, oft kaum entwirrbaren Verlauf von Bahnen auf engstem Raum macht es unmöglich, streng lokalisierte Läsionen in kleinsten Raumbeziehungen zu setzen. Es werden dabei nicht nur die verschiedenartigsten Reize gleichzeitig entstehen, sondern es ist auch experimentell kaum möglich, stets an gleicher Stelle den gleichen Effekt zu erzielen.

Der Zuckerstich CLAUDE BERNARDS (Z_{II}), der die Arbeiten über die Neuroregulation des Kohlehydratstoffwechsel einleitete, ist ein Stich auf die Spitze des Calamus scriptorius am Boden des 4. Ventrikels. Es kommt zu einer vorübergehenden Glucosurie, doch nur wenn eine bestimmte Menge Glykogen in der Leber vorhanden ist. Schon ECKARD und später ALLERS, HILLER und Mitarbeiter nebst vielen anderen Nachuntersuchern machten es wahrscheinlich, daß kein wichtiges Zentrum selbst, sondern nur afferente Leitungsbahnen von einem höher gelegenen Zentrum durch die Piquüre getroffen werden. Sie bleibt wirkungslos, wenn das Halsmark in der Höhe des 5. Segmentes oder die Nervi splanchnici durchtrennt oder die Nebenniere entfernt werden. Es besteht eine Notwendigkeit der intakten Leitungsbahn bis zum Nebennierenmark, da dort

durch den nervösen Reiz Adrenalin sezerniert wird, das auf humoralem Weg das Leberglykogen verzuckert. Außerdem müssen auch die mit den Blutgefäßen in die Leber eintretenden Nerven erhalten sein, da sonst, wie MACLEOD zeigte, die *Piquüre* unwirksam bleibt, trotzdem durch eine entnervte Leber der Kohlehydratstoffwechsel nicht wesentlich beeinflußt wird. Auf die Frage nach der Lokalisation des Zuckerzentrums ist viele experimentelle Arbeit verwandt worden. BRUGSCH und Mitarbeiter setzten einen erfolgreichen Zuckerstich im hinteren Drittel des dorsalen Vaguskerens, während HILLER und KRAUSE die Hyperglykämie nicht nur durch die Verletzung einer bestimmten Stelle der Medulla oblongata erzielen konnten. Von der Stichstelle tritt eine retrograde Degeneration zentripetal bis in die Gegend des Nucleus periventricularis am 3. Ventrikel auf. ASCHNER nahm als übergeordnete Stelle des Zuckerzentrums das Zwischenhirn an. Seine Befunde sind von zahlreichen Autoren bestätigt worden. GRAFE (Z_{II}) glaubt auf Grund der wichtigen Arbeiten von LA BARRE und Mitarbeiter, die das Gehirn teilweise abtrugen und die Wirkung durch Anastomoseversuche auf den Blutzucker verfolgten, daß das Zuckerzentrum nicht über den Hypothalamus nach oben reicht. Umgekehrt beantwortet GRAFE die Frage nach tiefer gelegenen Zentren mit der Feststellung, daß nur eine Beeinflussung des Kohlehydratstoffwechsels durch Schädigung der efferenten Bahnen zu beobachten ist, die vom Hypothalamus abwärts ziehen.

Die Bedeutung der zentralen Zuckerregulation wurde besonders durch die wichtige Arbeit STRIECKS herausgehoben, dem es als erstem an unserer Klinik gelang, durch Silbernitratätzung im Gebiet des Tuberculi cinereus und des zentralen Höhlengraus einen zentralen Diabetes experimentell zu erzeugen. Der Hund bekam bald nach dem Eingriff eine Glucosurie von 3%, die über zwei Monate bis zum Tode fortbestand.

Wenn auch das Nervensystem mitten in der Kohlehydratregulation steht und über das kontrainsuläre Hormon des Hyperphysenvorderlappens auch einen Weg zum humoralen Eingreifen aufweist, so ist ohne Zweifel die Blutzuckerhöhe selbst der Hauptreiz für die Auslösung der vegetativen Regulation. GRAFE und Mitarbeiter konnten so bereits im Pankreas selbst einen „Kurzschlußsteuerungsmechanismus“ nachweisen, indem der erhöhte Blutzucker in den LANGERHANSschen Inseln direkt die äquivalente Insulinmehrausschüttung auslöst.

Bei der Abwägung der humoralen gegen die nervöse Regulation sieht GRAFE in der ersteren die ontogenetisch ältere, die peripher die groben Einregulationen schafft, während die feinen Abstimmungen im Zwischenhirn erfolgen. Beide gehören jedoch eng zusammen und regulieren über mehrfache Sicherungen.

Die Eindrücke der *Bewußtseinssphäre des Gehirns* wirken auch ihrerseits direkt auf die vegetativen Zentren. So hat KRAUSE in der Hypnose durch Suggestion eines süßen Getränkes eine deutliche Blutzuckersteigerung erzielen können. J. H. SCHULZ (Z_{II}) hat durch sein autogenes Training und BAUCH an unserer Klinik durch allgemeine Entspannungsübungen eine einwandfreie Erniedrigung des Blutzuckers bei leichten bis mittelschweren Diabetikern erreichen können. Zudem ist auch jedem Kliniker bekannt, wie empfindlich der Kohlehydratstoffwechsel der Diabetiker gegen seelische Erregung ist, und wie sehr sich die Kohlehydrattoleranz verschlechtern kann, wenn in die unausgeglichene neuro-humorale Gesamtregulation starke seelische Impulse einbrechen, die im gesunden Organismus ohne Störung auszuschwingen pflegen.

Bekannt ist in diesem Zusammenhang der Fesselungsdiabetes von BÖHM und HOFFMANN und die Glucosurie nach Schockzuständen im Anschluß an Verletzungen [THANNHAUSER (Z_{II})].

c) Pharmaca.

Phlorrhizin. Im Jahre 1886 machte v. Mering die bedeutsame Entdeckung, daß Phlorrhizin bereits in geringer Menge bei Hunden injiziert zu einer Glucosurie führt, ohne daß der Blutzucker ansteigt. Phlorrhizin wird aus den Wurzeln von Kernobstbäumen gewonnen und ist chemisch das Glucosid des Phloretins.

Phlorrhizin führt in größeren Dosen, die eine besonders nachhaltige Wirkung von mehreren Tagen haben, wenn es in Öl gelöst injiziert wird, zu einer starken Harnzuckerausscheidung. Dabei schwindet das Leberglykogen, und zugeführter Traubenzucker wird fast nicht verwertet. Die Glucosurie dauert auch bei kohlehydratfreier Ernährung und völligem Nahrungsentzug unvermindert an und nimmt nicht wie beim hungernden pankreasdiabetischen Tier ab; auch treten Acetonkörper auf. Die Gluconeogenie muß bei dieser Störung besonders lebhaft sein!

In zahlreichen Arbeiten, die bereits v. MERING und MINKOWSKY begonnen hatten, wurde immer wieder die spezifische Nierenwirkung herausgestellt und auf die Ähnlichkeit mit dem renalen Diabetes hingewiesen. Unsere Vorstellungen über diese eigenartige Störung wurden klarer, als der normalerweise in dem tubulären Teil der Niere stattfindende Rückresorptionsvorgang auch für Zucker aufgefunden war (LUDWIG, CUSHNY). So glaubten HÄUSLER und POULSSON, daß Phlorrhizin die Rückresorption verhindert. LUNDSGAARD sieht sogar den Phlorrhizindiabetes als eine ausschließliche renale Störung der Phosphorylierungsvorgänge an, welche die Zuckerrückresorption aus den Tubuli steuern. VERZÁR (Z_{II}) und seine Schüler fanden zuvor im Phlorrhizin ein Fermentgift, das die selektive Zuckerresorption aus dem Darm, die ebenfalls durch Phosphorylierungen unter Beteiligung der Nebennierenrinde geregelt wird, hemmt. Die Wirkung von Phlorrhizin muß aber sehr viel komplizierter sein! Wenn HOFF den Phlorrhizindiabetes mit dem Nebennierenrindenhormon (Corticosteron) bessern konnte und mit VERZÁR darin einen Beweis für die Steuerung der Phosphorylierungen durch die Nebennierenrinde sieht, so konnten bereits früher WALKER und HUDSON in Versuchen über die Aktivierung der Nierenphosphatase phlorrhizinvergifteter Tiere die Meinung LUNDSGAARDS nicht bestätigen. Auch sah LANGECKER mit Nebennierenrindenpräparaten keine Beeinflussung des Phlorrhizindiabetes! Es kann jedoch keinem Zweifel unterliegen, daß die Nieren, die normalerweise eines der zuckerärmsten Gewebe (NISHI, v. KONSCHEGG) sind, unter Phlorrhizinwirkung bedeutende Mengen von Glykogen (LONDON und Mitarbeiter) zurückhalten. Eine Erklärung für die eigentümliche Wirkung des Phlorrhizins auf die Nieren sieht KELLER in der Schädigung der starken Elektronegativität der Tubulizellen, wodurch der anodisch wandernde Zucker nicht zur Resorption gelangt. Zu ähnlichen Schlüssen gelangen ELLINGER und LAMBRECHTS (Z_{II}) auf Grund ihrer vitalmikroskopischen Farbstoffstudien, die feststellten, daß auch andere Substanzen (Farbstoffe) als Glucose, die anodisch wandern, bei Phlorrhizinvergiftung in der Niere nicht resorbiert werden. Phlorrhizin ist ein stark oberflächenaktiver Stoff, der seine Wirkung nicht nur in der Niere entfaltet, denn bei der Entfernung beider Nieren kommt es zur Hyperglykämie (UNDERHILL). Es sind besonders die sehr eindrucksvollen Versuche LONDONS und seiner Mitarbeiter mit der Angiostomiemethode, die den eindeutigen Beweis erbrachten, daß die Phlorrhizinvergiftung keine spezifische renale Schädigung setzt, sondern daß auch Leber, Darm, Muskeln und Unterhaut beteiligt sind und der Kohlehydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel in gleichem Maße gestört ist. Nach Phlorrhizinvergiftung wurde eine bedeutende Steigerung der Zuckerabgabe aus der Leber und eine Zuckerretention besonders in der Niere, jedoch auch in Muskeln und Darm beobachtet. Gleichzeitig tritt eine

Erhöhung der Eiweißabbauprodukte, ein Anstieg der Fettsäuren und eine Zunahme von Brenztraubensäure, Methylglyoxal und Milchsäure im Blut auf. Diese ganzen Beobachtungen machen es wahrscheinlich, daß Phlorrhizin ein Gift ist, das besonders die Fermentabläufe des intermediären Kohlehydratstoffwechsels schädigt und dabei in die Phosphorylierungs- und Dephosphorylierungsprozesse eingreift. Gleichzeitig wird wohl indirekt als Folge des starken Zuckerverlustes durch die Nieren die Gluconeogenie besonders intensiv angeregt, da auf diesem Sektor des Stoffwechsels keine Hemmung nachweisbar ist.

Die Phlorrhizinglucosurie, die auch experimentell bei Menschen ohne Schaden (THOMAS, MALERANAIA und BULGARU, CHASIS, JOLIFFE und SMITH nebst anderen) studiert wurde, klingt wieder in kurzer Zeit nach Beseitigung des Giftes ab. Bisher konnten weder beim Tier noch beim Menschen bleibende Schäden beobachtet werden.

d) Andere chemische Substanzen.

Während Phlorrhizin nur zur Glucosurie führt, und häufig der Blutzucker sogar erniedrigt ist, gibt es sehr viele chemische Stoffe, die eine Hyperglykämie und auch Glucosurie hervorrufen. Wir erwähnen Morphin, Strychnin, bei großen Mengen auch Coffein und Diuretin und fast alle Narkotica (Äther, Chloroform, Chloralhydrat, Paraldehyd, Urethan usw.), außer dem Alkohol, der sehr schnell verbrennt. Die Wirkung geht über das Nervensystem zu den endokrinen Drüsen. LJVRAGA fand, daß *Morphin* durch seine dämpfende Wirkung auf das Atemzentrum zu einer CO₂-Anreicherung im Organismus führt, wodurch ein sympathischer Reiz der Zwischenhirnzentren ausgelöst wird. So kommt es dann zur Reizfortleitung über den Sympathicus zum Nebennierenmark mit nachfolgender Adrenalinausschüttung. Diese bewirkt auch auf ähnliche Weise die hyperglykämische Wirkung des *Nicotins*, denn sie bleibt nach Nebennierenexstirpation (LELOIR) aus. HÖGLER, sowie HÖGLER und ZELL haben in mehreren Arbeiten den zentralen Angriffspunkt verschiedener Pharmaca (Pyramidon, Magnesiumsalze, Chloralhydrat) und die Beeinflussung der entstandenen Hyperglykämie durch vagotrope Stoffe einerseits und Hirnstammnarkotica andererseits untersucht.

Die Hyperglykämie bei *Asphyxie* wird auf ähnliche Weise zustande kommen, wie wir dies beim Morphinium gesehen haben. Die Anhäufung der CO₂ wird als sympathischer Reiz im Zwischenhirn wirksam, wodurch es zur Adrenalinmobilisation kommt.

Die *Salzhyperglykämien*, die zuerst BOCK und HOFFMANN beschrieben, und die häufiger auch von anderen Autoren bestätigt wurden, kommen wohl dadurch zustande, daß es durch die hypertonen Lösungen zu einem Wasserentzug aus dem Gewebe kommt, wodurch wiederum ein Reiz auf die vegetativen Zentren ausgelöst wird, der sich immer in der gleichen Weise auswirkt. Bei der blutzuckererhöhenden Wirkung von *Säuren* wird weniger das Leberglykogen direkt durch eine Schädigung des physikalisch-chemischen Zustandes der Leberzelle mobilisiert! Es kommt auch durch diese Störung des normalen biologischen Gleichgewichts im Darm wahrscheinlich zu einer direkten nervösen Reizauslösung (vgl. die Reiztheorie von WACHSMUTH S. 437).

Die *Aderlaßhyperglykämie* hat ihre Wurzeln ähnlich wie die Hyperglykämie nach hypertoner Salzlösung mit größter Wahrscheinlichkeit in den Gewebsveränderungen, auch des Nervengewebes, die sich durch den Flüssigkeitsentzug als vegetativen Reiz auswirken.

2. Nichtdiabetische Hyperglykämie und Glucosurie.

a) Muskelarbeit.

Bei den Untersuchungen über das Verhalten des Blutzuckers bei anstrengender Muskelarbeit ist von entscheidender Bedeutung, ob es sich bei den Versuchspersonen um trainierte oder untrainierte Menschen handelt. Während in älteren Arbeiten LICHTWITZ, BÜRGER u. a. gefunden haben, daß der Blutzucker nach Muskelarbeit zuerst ansteigt und dann in Ruhe unter den Ausgangswert absinkt, fanden GERL und HOFMANN, sowie MEYTHALER und DROSTE, daß die beobachteten Schwankungen nur im untrainierten Stadium auftreten, während durch Training eine weitgehende Nivellierung der Blutzuckerkurven erreicht wird. Bei ganz extremen Rekordleistungen kann es jedoch zu recht ausgesprochenen Hypoglykämien kommen (BÜRGER, KRAMER), die dem Sportler bekannt sind, und denen er durch die Einnahme von leicht resorbierbaren Kohlehydraten vor dem Start begegnen kann. Trotz Hypoglykämie bleibt der Muskelglykogengehalt während langer Zeit konstant (vgl. S. 414).

b) Nahrungsaufnahme.

Im Harn eines gesunden Menschen finden sich bei normaler Ernährung stets geringe Spuren von Zucker (0,01—0,02%), die sich jedoch mit den gewöhnlichen Zuckerreagentien nicht nachweisen lassen (MORITZ, LOHNSTEIN). Bei starkem Zuckerkonsum können jedoch auch beim Gesunden beträchtliche Zuckermengen im Harn ausgeschieden werden. Die Glucosurie ist bedingt durch die Höhe des Blutzuckerspiegels und die Höhe der Nierenschwelle, die normalerweise bei etwa 140—160 mg-% liegt.

Wie wir schon bei der Blutzuckerregulation gesehen haben (vgl. S. 434), ist das Blutzuckertagesprofil keine Horizontale, sondern unterliegt rhythmischen Schwankungen, die ohne Frage ihre persönliche Note durch die individuelle innersekretorische Drüsenkorrelation erhalten. So unterscheidet F. A. MEYER drei Gruppen: 1. Gruppe, Kurven mit vormittags vorwiegend abfallenden Blutzuckerwerten und Kurvengipfel zur Mittagszeit; 2. Gruppe, Kurven mit morgens ansteigenden Werten, Kurvengipfel am Vormittag, zweiter niedrigerer Gipfel am Nachmittag; 3. Gruppe, sog. Zickzackkurven. CHROMETZKA und BEUTMANN glauben sogar auf Grund ihrer Beobachtungen einen Sommer-Winter-Rhythmus im Kohlehydratstoffwechsel annehmen zu müssen.

Die Blutzuckerhöhe wird dagegen wesentlich bestimmt durch die Art der Nahrung. Während *Fett* keinen Einfluß hat (PETREN, FOLIN und BERGLUND, FALTA), will MANCA nach großen Fleischmengen einen langsamen Blutzuckeranstieg gesehen haben. Die Bedeutung des tierischen Eiweißes für größere Blutzuckerschwankungen kann jedoch nicht groß sein, da dieses nur zum Teil glucoplastische Aminosäuren enthält, und die Umformung in Kohlehydrate über Verdauung, Resorption und Intermedium ein langdauernder Prozeß ist.

Allein die Kohlehydrate der Nahrung bestimmen die Nahrungshyperglykämie. Bei etwa 1 g Glucose pro Kilogramm Körpergewicht (HAGEDORN, FALTA) oder allgemein bei 100 g Glucose (SORSALO) liegt das Maximum bei etwa 210 mg-% und wird nach $\frac{1}{2}$ — $\frac{3}{4}$ Stunde erreicht. Nach einer vorangegangenen Hungerzeit oder einer stark kohlehydratarmen Ernährung steigt der Gipfel der Blutzuckerkurve stärker an als nach Eiweißkost; nach kohlehydratreicher Vorkost bleibt der Gipfel am niedrigsten (SHERLEY und SWEENEY, FALTA).

Bei der Deutung der alimentären Blutzuckererhöhung ist die Reiztheorie (EISNER und FÖRSTER, ROSENBERG, WACHSMUTH, HOLTZ), welche die Hyperglykämie als eine Folge der reflektorischen Reizwirkung vom Darm aus auf die Glykogenolyse der Leber ansieht, von vielen Autoren verlassen worden. Es

konnten überzeugende Beweise beigebracht werden, daß die Resorptionstheorie, die in der Resorption der Glucose aus dem Darm die Ursache der Blutzuckererhöhung sieht, wahrscheinlich richtig ist (KOTSCHNEFF, ALPERN). So haben MEYTHALER und SEEFISCH insbesondere das Verhalten des Blutzuckers in der Pfortader der V. cava und V. hepatica untersucht und die Rolle der Leber in der Blutzuckerresorptionsphase eingehend studiert. Durch Differenzuntersuchungen wurde das fast sofortige Ansteigen des Blutzuckers in der Pfortader nach Glucosebelastung über den Wert in der V. hepatica festgestellt. Stets blieb die Blutzuckerhöhe der V. hepatica unter den Werten der Pfortader, was für eine ständige Retention von Zucker in der Leber spricht. Sowohl bei peroraler als auch intraduodener Glucosezufuhr konnten 4 Phasen des Blutzuckerhaltens als Antwort auf die Resorption beobachtet werden; 1. alimentäre Prähyperglykämie von kurzer Dauer, niederem Anstieg und sofort beginnend; 2. alimentäre Prähypoglykämie, anschließend, ebenfalls kurzdauernd; 3. alimentäre Hyperglykämie und 4. posthyperglykämische Hypoglykämie. Noch beweisender sind die Angiostomieuntersuchungen von LONDON und KOTSCHNEFF. Sie fanden bereits nach 5 Min. einen Zuckeranstieg im Pankreatico-duodenalvenenblut und stellten gleichzeitig eine beginnende Insulinvermehrung fest, die noch ansteigt, während die Zuckerresorption im Duodenum bereits abnimmt und der Höhepunkt der Hyperglykämie bereits überschritten ist. Nach $2\frac{1}{2}$ Stunden war die Insulinproduktion noch doppelt so hoch wie auf dem Höhepunkt der Resorption. Durch diese Feststellung erfährt auch die Theorie des STAUB-TRAUGOTTschen Versuches (S. 437) ihre praktische Untermauerung. Die alimentäre Hyperglykämie und darüber hinaus die ganze Regulation des Blutzuckers ist eine Funktion der Resorptionsgeschwindigkeit, der Zuckerwertung im Gewebe (Leber und Peripherie), gesteuert durch das Zusammenspiel der Inkretdrüsen und durch die Verschiedenartigkeit der resorbierten Kohlehydrate, die erst zum Teil in der Leber in Glucose umgeformt werden.

c) Fieber und Infekte.

Sowohl beim Infektfieber als auch bei künstlichem Fieber (Pyrufer) und bei einfacher Wärmestauung (ROLLY und OPPERMANN) werden Hyperglykämien und Glucosurien beobachtet. Diese können zentralnervös ausgelöst werden, da in den vegetativen Zentren des Zwischenhirns die Entstehung des Fiebers und die vegetative Regulation des Kohlehydratstoffwechsels erfolgt. Außerdem ist aber auch an eine direkte toxische Schädigung des Inselapparates zu denken, worauf v. NOORDEN, MOHR, THANNHAUSER u. a. hingewiesen haben. Nachdem wir heute wissen, daß die Zuckerausscheidung nur ein Symptom eines sehr komplexen Stoffwechselgeschehens ist, an dem alle innersekretorische Drüsen beteiligt sind, können die Hyperglykämien bei Infektionskrankheiten (Grippe, Mumps, Anginen, Pneumonien usw.) eine sehr vielfältige Wurzel in einer viel allgemeineren toxischen Schädigung des Inkretoriums haben. Zuweilen verschwinden diese Glucosurien wieder nach Abklingen des Infektes (GRAFE, HOFF u. a.), doch wurde vielfach eine bleibende Funktionsschwäche des Inselorgans beobachtet, die sich mit den feineren Prüfungen der Kohlehydratstoffwechsellaage feststellen läßt, und woraus sich bei erneuter Infektion ein manifester Diabetes entwickeln kann, der leider in einer nicht geringen Zahl von Erkrankungen sofort entsteht (s. S. 496). Es ist aber in diesen Fällen oft schwer, die genaue Genese herauszustellen, da fast stets eine exakte Prüfung des Kohlehydratstoffwechsels aus der Vorinfektionszeit fehlt, und leichte Störungen viel häufiger sind, als allgemein angenommen wird. Dies stellen wir auch gerade während dieses Krieges an unserem Lazarett-Krankengut fest.

d) Nervenkrankheiten.

Die Bedeutung des Nervensystems für die Blutzuckerregulation ist seit der Entdeckung des Zuckerstiches durch CLAUDE BERNHARD in zahlreichen Arbeiten untersucht worden. Wir haben hierüber auf S. 451 berichtet. Vorübergehende Hyperglykämien und Glucosurien werden häufig beobachtet nach Reizen, die das Zwischenhirn und das verlängerte Mark treffen, z. B. bei Epilepsie, Encephalitis, progressiver Paralyse, Blutungen im Gebiet des Höhlengraues und Tumoren. Auch der einfache Reiz des Gehirns, wie es durch die Luftfüllung der Ventrikel bei der Encephalographie gesetzt wird, führt regelmäßig zu einer Hyperglykämie und zuweilen auch Glucosurie (HOFF).

Die genaue klinische Untersuchung des Kohlehydratstoffwechsels bei *Gehirnerschütterungen* hat in sehr vielen Fällen einen anormalen Verlauf der Belastungskurven (SCHEELE und BECKERHOFF, SCHWEERS) ergeben, wobei besonders ein sehr hoher und steiler Anstieg der Kurven beschrieben wird. Die Störungen sind meist vorübergehend, wenn sie auch Wochen und sogar Monate andauern können. SCHWEERS beobachtete bei seinen Kranken keinen Übergang in einen echten Diabetes.

Über die bleibenden Störungen im Kohlehydratstoffwechsel bei Nervenkrankheiten und Erkrankungen der innersekretorischen Drüsen, die zum Diabetes führen, wird auf S. 510 u. 525 ausführlich berichtet. Hierbei findet auch die Frage des traumatischen Diabetes ihre ausführliche Würdigung (S. 487).

e) Leberkrankheiten.

Bei Leberkrankheiten werden Störungen des Kohlehydratstoffwechsels, die zu vorübergehender Hyperglykämie führen, nur selten beobachtet. Entzündungen des Gallenwegsystems können auf das Pankreas übergreifen und zu vorübergehenden Zuckerausscheidungen führen (HEIBERG, JOSLIN). Trotz starker Glykogenverarmung der Leber im Infekt scheinen die Partialfunktionen der Leberzellen, die den Kohlehydratstoffwechsel mit regulieren, im allgemeinen nicht wesentlich gestört zu sein. Eine Funktionsstörung der Leber wird erst unter der Belastung mit Kohlehydraten aufgedeckt. Hierbei verwendet man weniger die physiologische Dextrose, die direkt und leicht in Glykogen von der Leber eingebaut wird, sondern andere Zucker, wie Lävulose und Galaktose, die erst durch die spezifische Tätigkeit der Leberzellen in Glucose umgeformt und dann zu Glykogen synthetisiert werden. Wenn auch die Lävulose und Galaktose bessere Glykogenbildner als Dextrose sind (FLETSCHER, PATERSON und WATERS, DEUEL u. a.), so erfolgt die Umwandlung langsamer und ist eben in hohem Maße von der ungestörten Leberzellentätigkeit abhängig! Außer der peroralen Belastung mit den einzelnen Zuckern, empfehlen neuerdings AMMON und WALTHER eine kombinierte Belastung mit Galaktose und Lävulose. Die Menge der im Harn ausgeschiedenen Zucker gilt als Maß für die Schwere der Lebererkrankung. Eine Verfeinerung der Methodik bringt die Kontrolle des Blutzuckers bei der Belastung mit 40 g Lävulose.

3. Renaler Diabetes.

Zu den eigenartigsten Formen der Glucosurie gehört die Dauerausscheidung von Glucose im Harn, ohne daß eine echte diabetische Stoffwechselstörung vorliegt. Dieses Krankheitsbild wurde zuerst 1895 von LÉPINE beschrieben und *renaler Diabetes* genannt. KLEMPERER, der ein Jahr später das gleiche Krankheitsbild beschrieb, bediente sich derselben Bezeichnung. Ein wichtiger Wesenszug dieser Krankheit ist die ständige Zuckerausscheidung bei normalen Blut-

zuckerwerten und eine weitgehende, in manchen Fällen sogar völlige Unabhängigkeit von der Nahrung. Da die reine Form dieser Krankheit über viele Jahre festumrissen bestehen bleiben kann, ohne sich zu verschlimmern oder in das Krankheitsfeld des echten Diabetes mellitus einzuschwenken, schlug SALOMON den Namen Diabetes innocens vor, wodurch die „Gutartigkeit“ unterstrichen wird. UMBER und ROSENBERG wählten für gleiche Fälle die Bezeichnung extrainsuläre Reizglucosurien. Zum Unterschied gegen den hyperglykämischen Diabetes bezeichnet v. NOORDEN dieses Krankheitsbild als normoglykämischen Diabetes. Wir sehen eine Fülle verschiedener Bezeichnungen, womit stets die gleiche Stoffwechselstörung gemeint ist. In den letzten Jahren hat FALTA (Z) mit anderen immer wieder den renalen Charakter dieser Krankheit herausgestellt. Er hält die Bezeichnung „renal Diabetes“ für die beste und hebt hierbei auf einen besonderen Wesenszug dieser Krankheit ab, nämlich die *Herabsetzung* der *Nierenschwelle*. Diese liegt bei gesunden Menschen bei 140—160 mg-% und ist beim renalen Diabetes zum Teil erheblich gesenkt. Dadurch tritt bereits bei normalem Blutzuckerspiegel, der stets höher als die Nierenschwelle liegt, ständig Zucker in den Harn über. Die Blutzuckerwerte können sogar subnormal sein! Die Schwere des Krankheitsbildes hängt allein von der Einregulierung der Nierenschwelle ab. Ist diese bei schweren Fällen sehr tief, so wird sie auch bei den physiologischen Schwankungen der Tagesblutzuckerwerte nicht unterschritten, d. h. es fließt ständig Zucker ab. Liegt die Nierenschwelle höher, so kann die Niere in den Zeiten des Tiefpunktes der Blutzuckerkurve, der dann unter der Schwelle liegt, dicht sein. Jetzt wird es auch verständlich, daß in solchen Fällen die Nahrungszufuhr sehr wohl einen Einfluß auf die Zuckerausscheidung hat. Diese kann in manchen schweren Fällen sehr groß sein. FALTA (Z) hat Kranke mit 100—200 g Harnzucker beobachtet. Wir selbst kennen ebenfalls Kranke mit 100 g Tagesausscheidung. Ein weiteres wichtiges Zeichen des renalen Diabetes ist seine geringe oder fehlende Ansprechbarkeit auf Insulin, die UMBER und ROSENBERG besonders hervorheben. FALTA sieht in diesem Verhalten keine Sonderstellung dieser Krankheit, „da er (der Blutzucker) sich gegenüber Insulin genau so verhält wie der normaler Individuen, bei denen infolge des bald einsetzenden Gegenregulationseffektes das Insulin eine viel geringere Wirkung hat als beim hyperglykämischen Diabetes“. Wir können uns dieser Meinung nicht anschließen, denn es ist ganz evident, daß sich der Nüchternblutzucker bei den meisten renalen Diabetikern im Vergleich mit Normalpersonen durch die gleiche Dosis Insulin nicht oder nur in viel geringerem Maße senken läßt. Wir sehen gerade in der Insulinresistenz einen Hinweis, daß das ganze Inkretorium und Nervensystem in Mitleidenschaft gezogen ist. Die renalen Diabetiker sind häufig nervös, stark vegetativ-stigmatisierte Naturen. Alle diese Faktoren wurden in den letzten Jahren immer wieder herausgestellt (GEBHARD, WOLF, LÖHR, GRENET und LOUVET, LIPPMANN, KORTUM, GROTE und HELLMANN u. a.). So schreibt SUČIĆ, daß Hypophysen- und Epithelkörperchenpräparate die Nierenschwelle erhöhen, während Schilddrüsen- und Geschlechtshormone diese erniedrigen sollen. Wir selbst fanden teils deutliche Erniedrigung des Grundumsatzes, teils auch Werte die an der oberen Grenze der Norm lagen. Bei zwei kranken Brüdern, bei denen wir die spezifisch-dynamische Eiweißwirkung untersuchten, wurde eine starke Erhöhung festgestellt, die bei dem einen Kranken 60% betrug. Die Hypophysengrube war bei beiden Brüdern auffallend groß, ohne daß sonst sinnfällige Zeichen einer Hypophysenstörung zu beobachten waren. Eine besonders wichtige Feststellung machte JACONO, der fand, daß bei schweren Leberschädigungen ohne Beteiligung der Nieren die Phlorrhizinglucosurie fehlt. Diese hat viel Ähnlichkeit mit dem renalen Diabetes. Bemerkenswert ist weiterhin die Beobachtung von HOUSSAY und

BIASOTTI, die den Phlorrhizindiabetes und Pankreasdiabetes deswegen in enge Beziehung zueinander brachten und eine allgemeine Ursache annahmen, weil Hypophysectomie auch den Phlorrhizindiabetes vermindert. Ähnlich urteilt LAMBRECHTS (Z_{II}). Die Glucosurie als auffälligstes Krankheitszeichen des sog. renalen Diabetes findet zwar ihre Ausprägung durch die Erniedrigung der Nierenschwelle, aber die Ursache dieser Erniedrigung liegt sehr viel tiefer in nervös-endokrinen Fehlsteuerungen, ohne daß wir bis heute Genaueres hierüber aussagen könnten. Auch die Hoffnung, den renalen Diabetes als eine Rückresorptionsstörung in den Tubuli der Nieren durch ungenügende Phosphorylierung der Glucose deuten zu können (RÜHL und THADDEA, HOFF, VERZÁR), hat sich bei zahlreichen therapeutischen Nachprüfungen mit Corticosteron nicht bestätigt.

Die Glucosebelastungskurven sind oft normal oder niedrig (FALTA, UMBER u. a.), sie können jedoch auch stark erhöht sein, wie LÖHR beobachtet hat. Der Staubeffekt ist zuweilen auch bei reinen renalen Formen pathologisch, wie DISSEN in unserer Klinik an einem größeren Material nachweisen konnte.

Ein renaler Diabetes kann in einen echten Diabetes mellitus übergehen, wenn auch dieses Ereignis selten ist. Dagegen sind *Mischformen* verhältnismäßig häufig, und werden heute mehr als früher beschrieben, nachdem der Kohlehydratstoffwechsel durch klinische Methoden exakt geprüft werden kann. So schlägt RATHERY 3 Typen vor: 1. reiner renaler Diabetes ohne Änderung seines Charakters; 2. gemischte Form mit zeitweiliger Hyperglykämie und ständiger Glucosurie, die sich später mit echtem Diabetes mellitus kombinieren kann; 3. komplizierte Form, bei der Zucker die Glucosurie und den Blutzuckerspiegel senkt statt zu steigern, aber Eiweiß einen Anstieg der Zuckerausscheidung und des Blutzuckers hervorruft. Besser und umfassender erscheint dagegen der Einteilungsvorschlag von BUFANO: 1. familiärer renaler Diabetes mit Vagolabilität, chronischer Verlauf, schwer beeinflussbar durch Therapie; 2. zyklische Form von renaler Glucosurie, bei der es vorwiegend bei Hyperglykämie zur Zuckerausscheidung kommt; 3. renale Glucosurie bei vermehrtem Vagustonus infolge einer Organerkrankung, erfolgreiche Behandlung durch Organtherapie; 4. transitorische Form, hervorgerufen durch Überinsulinismus und Überempfindlichkeit gegen Insulin.

Ein besonderes Interesse fand der renale Diabetes für die Erbbiologie. HANHART (Z_{II}) hat diesen ganzen Fragenkomplex einer eingehenden Würdigung unterzogen. Heute gilt diese Krankheit als eine dominante Konstitutionsanomalie. Die endgültige Diagnose soll jedoch erst frühestens nach 3jähriger Beobachtungszeit gestellt werden, da sichere Übergänge in echten Diabetes mellitus beobachtet worden sind. Eine Rassendisposition ist sehr unsicher. Der Vererbungsgang ist an zahlreichen gut untersuchten Stammbäumen gesichert (BRUGSCH und DRESEL, HJÄRNE u. a.). HJÄRNE beschreibt eine Familie, bei der von 199 Nachkommen 141 untersucht wurden. 39 waren renale und 7 echte Diabetiker. Er betont ausdrücklich, daß in keinem Fall beide Anomalien im gleichen Erbgang aufgetreten sind und nimmt ein zufälliges Zusammentreffen an, wobei er einen verschiedenen Ursprung der zugehörigen Erbanlagen vermutet. Ein renaler Diabetes bei beiden Eltern disponiert nicht zum echten Diabetes. Es sind zahlreiche Fälle von echtem und renalem Diabetes in einer Familiensippe beschrieben worden (JOHNSON, HATLEHOL, CONSTAM, HOLST, FABER und NORGAARD). Da beim echten Diabetes mellitus ein einfach-recessiver Erbgang besteht, nimmt HANHART für die Frage des genetischen Zusammenhanges von renalem und echtem Diabetes an, daß hierfür nur ein echter Diabetes in Frage kommt, der dem einfach-dominanten Erbgang folgt.

Zur Klärung der Genese des renalen Diabetes mußten Untersuchungen nützlich sein, die den Kohlehydratstoffwechsel bei starker Belastung der innersekretorischen Drüsen prüften. Dies ist in geringerem Maße der Monatszyklus und in stärkerem Maße die Schwangerschaft. KÜSTNER fand bei 20 von 22 Frauen vor Beginn der Menstruation Harnzuckerausscheidung bei normalen Blutzuckerwerten. MAASE beschrieb als erster die *Schwangerschaftsglykosurie*, die mit normalem Blutzucker bei sehr vielen Schwangeren beobachtet wird (BERGSMÄ, NOVAK, PORGES und STRISOWA, FALTA). E. FRANK glaubt, daß sie als latenter renaler Diabetes fast bei jeder schwangeren Frau besteht. Sie unterscheidet sich nur durch ihre zeitliche Begrenzung vom renalen Diabetes, sonst zeigt sie völlig die gleichen klinischen Symptome. Ein Übergang in echten Diabetes ist öfters beobachtet worden (UMBER und ROSENBERG, PORGES und NOVAK, BOCKELMANN). LAUTER und HILLER beschrieben eine Kranke, bei der im 4. Monat Harnzucker auftrat. Mehrere Monate nach der Geburt eines mace-rierten Riesenkindes verstarb sie im Coma diabeticum. Die Sektion ergab eine starke Pankreasatrophie. Wenn die Schwangerschaftsglycosurie in der Tat so sehr häufig ist und nach der Geburt in fast allen Fällen wieder verschwindet, so muß man annehmen, daß ihre Ursache in der Potentialverschiebung innerhalb des Inkretoriums liegt, wovon besonders die Gonaden und die Hypophyse betroffen werden. KÜSTNER hat hierzu in überzeugenden Tierversuchen nachgewiesen, daß der Gelbkörper beim Kaninchen für die Schwangerschaftsglycosurie dieser Tiere allein verantwortlich ist.

Die Schwangerschaftsglycosurie ist eine Kohlehydratstoffwechselstörung, die mit einem *passageren* renalen Diabetes am besten zu bezeichnen ist zum Unterschied vom *echten* renalen Diabetes, der dauernd besteht. Bei der völligen Gleichheit aller klinischen Symptome und der Stoffwechsellage wäre das erste Krankheitsbild die funktionelle, das zweite die bereits organisch fixierte Form der gleichen Drüsengrundstörung. Die Auffassung v. NOORDENS, daß der renale Diabetes ein rudimentär gebliebener echter Diabetes sei, besagt, daß alle diabetischen Kohlehydratstoffwechselstörungen genetisch zusammen gehören. Wir sind derselben Meinung.

4. Hypoglykämie.

Während wir in den vorangegangenen Abschnitten die verschiedenen Formen der Hyperglykämien besprochen haben, soll jetzt die entgegengesetzte Störung im Kohlehydratstoffwechsel, die *Hypoglykämie* ihre Darstellung finden. Zu einem klinischen Begriff wurde diese Störung erst, als im Insulin ein Hormon zur segensreichen klinischen Anwendung kam, das nicht nur den erhöhten Blutzucker senkt, sondern über die Norm hinaus zu tiefen und sehr tiefen Werten erniedrigen kann (JOSLIN). Während im „*hypoglykämischen Schock*“ die charakteristischen und sehr vielfältigen Symptome ihre besondere Ausprägung finden, wurde die Hypoglykämie schon viel früher bei den verschiedenartigsten Krankheitsbildern beschrieben [glykoprive Leberintoxikation (FISCHLER), Morbus Addison (PORGES), Hypophysentumor (CUSHING)]. Die hervorsteckenden Zeichen sind Hungergefühl, kalter Schweiß, Schwächezustände mit Herzsensationen, Muskelzittern, bei schweren Anfällen Bewußtlosigkeit. Neben diesen vegetativ-nervösen Störungen werden auch zentralnervöse Veränderungen beobachtet: Sprach- und Koordinationsstörungen, Zuckungen und Krämpfe. An psychischen Ausfällen besteht eine Labilität der Stimmungslage, Willensschwäche. Häufig bleibt nach Anfällen eine retrograde Amnesie zurück. BERGER und SCHNETZ haben besonders noch die dyspeptischen Störungen unterstrichen, die durch die Symptomtrias: Pankreasschmerz-Pankreasdyspepsie-Pankreas-

hypoglykämie charakterisiert ist. Eine ausführliche Darstellung des klinischen Bildes der Hypoglykämie erfolgt bei der Besprechung der Insulinhypoglykämie und des Hyperinsulinismus später im klinischen Teil S. 582 und 604.

Man unterscheidet mit WILDER leichte (kleine), mittelschwere und schwere (große), bis zum letalen Koma führende „*hypoglykämische Anfälle*“ (Zustände).

a) Physiologische Spontanhypoglykämien.

Alle Faktoren, die das nervös-endokrine Gleichgewicht stören und zu einer Überproduktion von Insulin oder einer ungenügenden Gegenregulation führen, können Hypoglykämien auslösen.

Übermäßig starker und ständiger Genuß von *Kohlehydraten* zwingt die Inseln zu vermehrter Insulinabgabe, wodurch die normale posthyperglykämische Hypoglykämie bei tiefen Blutzuckerwerten klinisch als Krankheit in Erscheinung treten kann. Die „Völlerei“ wird von vielen Autoren als häufige Ursache von Spontanhypoglykämien angesehen (LAMI, HARRIS, LABBÈ). Auch wurde beobachtet, daß die ständige Überbelastung des Inselsystems zu einer irreparablen Schädigung durch Erschöpfung führt und aus einer zuerst funktionellen Dysfunktion ein echter Diabetes mellitus entstehen kann (BICKEL, UNVERRICHT, SCHNETZ). Die Fettsucht als diabetesfördernder Faktor, und der günstige Einfluß einer knappen Ernährung (Erfahrungen des ersten Weltkrieges) auf die Entwicklung und den Verlauf einer Zuckerkrankheit werden später besprochen. Auch unregelmäßiges Essen mit längeren Fastenzeiten, und eine ungenügende Kohlehydratmahlzeit vor stärkeren körperlichen Anstrengungen kann zu hypoglykämischen Erscheinungen führen. In den letzten Jahren ist die „Sporthypoglykämie“ näher untersucht worden. Sie stellt die wichtigste Sportkrankheit (JOKL) dar und kommt nach langdauernder sportlicher Höchstleistung vor, wird aber auch nach gewöhnlichen sportlichen Leistungen gelegentlich beobachtet (GORDON und LEVINE, MEYTHALER und Mitarbeiter u. a.). Es ist MEYTHALER und EHRMANN (Z_{II}) zuzustimmen, welche die Ursache dieser Hypoglykämien nicht so sehr als reine Folge der verstärkten Muskeltätigkeit und des erhöhten Kohlehydratverbrauches sehen, sondern Umweltfaktoren und ganz besonders den Ernährungszustand hierfür verantwortlich machen. Eine angemessene und richtig gewählte kohlehydratreiche Nahrung beugt diesen Erschöpfungszuständen vor. Kleine Glucosemengen, während der körperlichen Anstrengung genossen, steigern sogar die sportliche Leistungsfähigkeit. Bei den Soldaten, die ihre schwersten Ausbildungsstunden meistens am Vormittag haben, und bei denen häufig solche Phasen der Schlapheit und Ermüdung beobachtet werden, ist es von größter Wichtigkeit, daß das Frühstück kohlehydratreich ist, wozu sich neben reichlich Brot besonders Grützen eignen. Auch sollten die Essenspausen nicht zu groß sein! Das Hungergefühl wird sonst leider allzuoft durch Nicotinguß in den Pausen gedämpft.

b) Pathologische Spontanhypoglykämien.

In diesem Abschnitt werden nur die symptomatischen Hypoglykämien besprochen, während die echten Formen ausführlich im Anhang (S. 582) dargestellt werden.

Exogene Ursachen. Ebenso wie eine Erschütterung des vegetativen Nervensystems über das Inkretorium zu einer Hyperglykämie führen kann, schlägt das Pendel auch rhythmisch zur entgegengesetzten Seite aus. So wurden Hypoglykämien nach der Darreichung der verschiedensten Hormone, Vitamine, Medikamente und Gifte beobachtet.

Endogene Ursachen. Im Zentrum des Kohlehydratstoffwechsels steht die *Leber*. Ist die Funktion dieses Organs durch einen schweren Parenchymschaden gestört, treten hypoglykämische Störungen auf (LANDAU, MARX, MOORE, WILDER), wie sie nach chronischer Intoxikation und Hepatitis beschrieben wurden.

Besonders häufig sind anscheinend Hypoglykämien bei Erkrankungen der *Verdauungsorgane* (Magen- und Duodenalulcus, hyperacider Magenkatarrh, Cholecystopathien).

Die BERGERSche Schule hat in den letzten Jahren die besondere Bedeutung der Pankreopathien untersucht und mit verfeinerter Methodik die engeren Zusammenhänge zwischen äußerer und innerer Sekretion des Pankreas herausgestellt. Bei den zahlreichen Darmerkrankungen, die wir während dieses Krieges in unserer Lazarettabteilung behandelten, konnten wir oft als Ursache einer verbleibenden Schlaptheit und leichten Ermüdbarkeit Neigung zu Hypoglykämien feststellen, obwohl sich sonst kein krankhafter Befund erheben ließ.

Von den zahlreichen *Nerven- und Geisteskrankheiten*, bei denen Hypoglykämien beobachtet wurden, soll besonders die Epilepsie erwähnt werden. Bei ihr finden sich fast regelmäßig niedrige Blutzuckerwerte (HARRIS, NIELSEN, TYSON u. a.), so daß zahlreiche Autoren, wie HARRIS, TEDSTROM u. a., im niederen Blutzucker sogar das auslösende Moment des epileptischen Anfalles sehen.

III. Pathophysiologie des menschlichen Diabetes.

1. Spezifische Störung des Kohlehydratstoffwechsels.

Beim menschlichen Diabetes ist die Entgleisung des Kohlehydratstoffwechsels die sinnfällige Störung, die durch das Auftreten von Zucker im Harn gekennzeichnet ist. Wir haben im ersten theoretischen Teil gezeigt, daß niemals der Kohlehydratstoffwechsel allein gestört ist, sondern stets der gesamte intermediäre Stoffwechsel in Mitleidenschaft gezogen wird. Dieser ist eine absolute und untrennbare Einheit. Trotz der zum Teil sehr großen Schwierigkeiten, das Ineinandergreifen von Kohlehydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel experimentell herauszuarbeiten und streckenweise sichtbar zu machen, stehen heute bereits sichere Brücken. Der Kohlehydratstoffwechsel ist dabei weitaus am besten untersucht. Das liegt daran, daß er am „empfindlichsten“ und wegen des verhältnismäßig schnellen und leichten Umsatzes der Zuckerderivate (Nahrung-Resorption-Blutzucker-Gewebe) auch am übersichtlichsten ist; weiterhin sind auch die Methoden seiner Prüfung gut ausgearbeitet und leicht durchführbar.

Für den menschlichen Diabetes stehen die Untersuchungen des Blut- und Harnzuckers an erster Stelle. Über das Verhalten des Leber-, Nieren- und Muskelglykogens sind wir besonders aus Tierversuchen unterrichtet. Den peripheren Zuckerverbrauch der Gewebe können wir zum Teil durch die arteriovenöse Blutzuckerdifferenz [FALTA und Mitarbeiter (Z_{II})] erfassen.

a) Hyperglykämie.

Die Glucosurie, als das wichtigste Zeichen des Diabetes, ist eine Funktion der Nierenschwelle und Blutzuckerhöhe. Wir haben bereits bei der Glucosurie des renalen Diabetikers gesehen, daß sie eine Folge der Herabsetzung der Nierenschwelle ist. Die Nierenschwelle hat eine zentrale Bedeutung, gleichgültig, ob eine Glucosurie bei normalem oder erhöhtem Blutzucker eintritt. Die Grenzwerte von 160—180 mg-% beim Gesunden sind variabel und nicht konstant. Das geht allein schon daraus hervor, daß sich Glucosurie erst im absteigenden

Schenkel einer hohen Zuckerbelastung einstellt und noch andauert, wenn bereits der Blutzucker wieder normal geworden ist. Die „Nierenschwelle“ ist eine höchst komplizierte Summenleistung der ganzen Funktionseinheit der Niere (Sekretion, Phosphorylierung, Rückresorption, Glykogenbildung usw.), wird nervös-humoral gesteuert und zeigt wahrscheinlich die gleichen physiologischen rhythmischen Schwankungen, die allem Leben eigen sind. Die Nierenschwelle ist kein starrer Damm, der bei einem bestimmten Pegelstand überläuft! Auch PETERS sieht die alte Nierenschwellentheorie in Widerspruch mit den neuesten Forschungen der Nierentätigkeit. Durch große Serien von Blutzuckerbelastungen wurden große Schwankungen der Blutzuckerwerte festgestellt, bei denen sich Zucker im Harn nachweisen ließ: 99—225 mg-% (CAMPBELL, OSOOD und HOSKINS, TRAUOGOTT u. a.). Welch gewaltige aktive Sekretionsarbeit die Nieren bei der Zuckerausscheidung leisten können, geht daraus hervor, daß renale Diabetiker mit normalem Blutzucker ohne Polydipsie 100—200 g Zucker täglich ausscheiden, und daß echte Diabetiker mit einem Harnzuckergehalt von 6—8% diesen gegenüber dem Blutzucker auf das 20- bis 40fache konzentrieren können.

Eine echte diabetische Stoffwechselstörung läßt sich nur durch sorgfältige Prüfung der Blutzuckerregulation feststellen. Dabei ist nicht eine einmalige Blutzuckeruntersuchung allein entscheidend. Wenn auch eine Hyperglykämie bei einem nüchternen Kranken mit größter Wahrscheinlichkeit für einen Diabetes spricht, sind leichte Störungen des Kohlehydratstoffwechsels nur durch Zuckerbelastungsproben zu erkennen. Wir bedienen uns der *Glucosebelastungsprobe* mit 100 g Glucose (s. S. 436), wobei nicht wie beim Gesunden nach einer $\frac{1}{2}$ Stunde der Höhepunkt mit etwa 50% über dem Niveau des Nüchternwertes erreicht ist und nach 2 Stunden abklingt, sondern Werte von über 200% beobachtet werden, die sich nur langsam senken und noch mehrere Stunden über dem Ausgangswert erhöht bleiben. Die von GRAFE etwas abgeänderte Tabelle JOSLINS, zusammengestellt aus 400 Untersuchungen, gibt diese Zusammenhänge wieder.

Tabelle 4. Durchschnittliche Blutzuckerwerte nach Belastung mit 100 g Glucose (nach JOSLIN).

Art des Untersuchten	Nüchternwerte	BZ-Werte nach 100 g Glucose				
		nüchtern	nach $\frac{1}{2}$ Stunde	nach 1 Stunde	nach 2 Stunden	nach 3 Stunden
Gesunde	—	0,09	0,14	0,12	0,11	0,09
Diabetiker . . .	mit normalem Nüchternwert	0,09	0,18	0,20	0,15	0,10
	mit BZ über 0,12%	0,17	0,25	0,27	0,25	0,21

Eine noch feinere Prüfung des Kohlehydratstoffwechsels ist durch den STAUB-TRAUGOTTschen Versuch (vgl. S. 437) möglich, bei dem die Höhe des Wiederanstieges des Blutzuckers in gewissem Sinne als Gradmesser für die Schwere der bestehenden Störung gelten kann. GREIFF hat sich besonders dieser Methode bedient, um bei seinen Vererbungsstudien die „Anlage zum Diabete“ als Manifestatio minima zu untersuchen.

Die nach Belastung festgestellte Hyperglykämie hängt noch von zahlreichen anderen Faktoren ab, die bei der Bewertung berücksichtigt werden müssen. Bei Glykogenverarmung der Leber ist der Anstieg um so höher, je weniger Glykogen in der Leber ist, was wohl mit der geringen Glykogenbildungsfähigkeit der Leber durch Insulinmangel zusammenhängt, wie GRAFE meint. Mit dem Alter

verschlechtert sich die Kohlehydrattoleranz. Nierenerkrankungen wirken auf die Nierenschwelle ein. Der essentielle Hochdruck geht häufig mit Hyperglykämie einher, wobei die engen Beziehungen zur Hypophyse, worauf besonders KYLLIN hingewiesen hat, den Weg zum gestörten innersekretorischen Gleichgewicht weisen.

Da wir heute meistens den Blutzucker durch Reduktionsmethoden bestimmen, ist es wichtig darauf hinzuweisen, daß wir hiermit etwa 40 mg-% höhere Werte erhalten, als mit der Polarisation und Gärung (STEPP, GRAFE und SORGENFREY). Diese Erhöhung ist durch die Mitbestimmung anderer reduzierender Substanzen bedingt, die keine Kohlehydrate sind (Kreatin, Kreatinin, Oxyprotein, Acetaldehyd (STEPP), Zwischenkohlehydrate (GABBE)]. Die Beobachtung von GRAFE und SORGENFREY, daß sich die differenten Werte bei Besserung des Diabetes wieder angleichen, ist besonders bedeutungsvoll, da durch Kompensierung des gestörten Kohlehydratstoffwechsels auch die Gluconeogenie aus Fett wieder zurückgedrängt wird und die intermediären Zwischenprodukte auf dem Weg zur Zuckerneubildung, die wohl hauptsächlich Aldehyde und besonders Acetaldehyd sein dürften, vermindert werden.

Die Zuckerkonzentration im Plasma und den Blutkörperchen ist gleich, da der Zucker sehr leicht diffundiert. Der anscheinend etwas höhere Zuckergehalt des Plasmas im Vergleich mit den Blutkörperchen ist lediglich durch den verschiedenen Wassergehalt bedingt und stimmt völlig überein bei weiterer Berücksichtigung der höheren Konzentration von reduzierenden Nichtkohlehydraten im Zellinneren. Eine Ausnahme machen der Liquor und das Augenkammerwasser. Obwohl beide blutisotonisch sind, kommen in ihnen die gelösten organischen und diffundierbaren Stoffe in geringerer Konzentration vor. Diese Erscheinung wurde auf die aktive Sekretion des Plexus choroideus bzw. Corpus ciliare zurückgeführt. Demgegenüber steht die Meinung, die BERNSTEIN und SHOSTAK u. a. experimentell stützen konnten, daß diese Verschiedenartigkeit lediglich auf die langsame Strömung im weitverzweigten Liquorsystem zurückzuführen ist.

Die Hyperglykämie, die sich, wie wir aus dem Vorangehenden gesehen haben, im ganzen Organismus auswirkt, ist für die Beurteilung der Zuckerkrankheit von größter praktischer Bedeutung. Je höher die Nüchtern-Werte ohne Behandlung sind, um so schwerer ist die Erkrankung im allgemeinen. PETRÉN hat als Grenze zum schweren Diabetes einen Nüchternwert von 250 mg-% angegeben. Die Einteilung des Diabetes nach der Blutzuckerhöhe ist naheliegend, doch unzuverlässig, da sich diese oft bald unter dem Einfluß der Diät und der Schonung des Pankreas ändern kann. Mit zunehmender Dauer der Krankheit steigt meistens der Blutzucker in geringem Maße an (JOSLIN von 180—230 mg-% im Durchschnitt). Bei Komatösen wurden extrem hohe Blutzuckerwerte beobachtet. So veröffentlichte LAWRENCE den höchsten bisher festgestellten Wert mit 2060 mg-% (DILLON und DYER 1850 mg-%, ARGY und PIETFIELD 1700 mg-%, JOSLIN 13 Fälle mit über 1000 mg-%).

b) Glykosurie.

Die Glykosurie ist das führende Krankheitszeichen des Diabetes mellitus. Es hat dieser Stoffwechselkrankheit den Namen Zuckerkrankheit gegeben. Die alten Ärzte stellten die Diagnose durch Abschmecken des Harnes. Der süße Geschmack sichert besser als alle Reagenzien die Diagnose, die so überall und jederzeit in dringenden Fällen leicht zu stellen ist.

Es genügt nicht, die Zuckerkonzentration in einer einmaligen Harnprobe festzustellen. Die 24stündige Gesamtausscheidung, getrennt nach Tages- und Nachtharn, ist für die Beurteilung eines Zuckerkranken unerlässlich. Eine

gewissenhafte Einstellung und Therapie ist ohne genaue Aufstellung der Kohlehydratbilanz unmöglich, worauf später noch ausführlich eingegangen wird.

Die Glykosurie schwankt meistens zwischen geringen Spuren und 8%. Es wurden auch Werte von 12% beschrieben, wobei in 24 Stunden bis zu 1 kg Zucker ausgeschieden werden kann. Das spezifische Gewicht des Harnes und die Zuckerkonzentration stehen in einem gewissen Zusammenhang. Je mehr Zucker ausgeschieden wird, desto größer ist die Harnmenge, und um so höher ist auch im allgemeinen die Zuckerkonzentration. NAUNYN stellte nebenstehende Beziehungen auf.

Tabelle 5.

Harnmenge in Litern	Spezifisches Gewicht	Zucker %
2	1028—1030	2—3
3	1028—1032	3—5
5	1030—1035	5—7
6—10	1030—1042	6—10

Ähnlich wie die Höhe des Blutzuckers zur Einteilung der Schwere des Diabetes herangezogen wurde, diente auch die Stärke der Glucosurie als Gradmesser der diabetischen Stoffwechselstörung [BOUCHARDAT, TRAUBE und SEEGEN, v. NOORDEN (Z^{III}) u. a.].

Über die Einteilung des Diabetes s. S. 491.

Die Stärke der Glykosurie ist durch die Art und Menge der verabreichten Kohlehydrate bedingt. Während beim Gesunden durch Stärke niemals eine Glykosurie eintritt, ist gerade die Zuckerausscheidung ex amylo nach NAUNYN für den Diabetes charakteristisch. Beim leichten Diabetes ergibt sich nach v. NOORDEN für die Verträglichkeit der verschiedenen Kohlehydrate eine Rangordnung wie die der Tabelle 6.

Tabelle 6.

Kohlehydrate auf 2 Tage verteilt	g Zucker im Harn an 3 Tagen (nach ALLIHN)
200 g Glucose	38
200 g Fructose	—
200 g Stärke	36
200 g Rohrzucker	34
100 g Fructose und 100 g Glucose	17
200 g Milchzucker	26

Am stärksten zuckerausscheidend wirken die Glucose und ihre Polymere wie Stärke. Die Fructose wird am besten vertragen. Sie ist nicht nur ein besserer Glykogenbildner als Glucose, sondern steht auch in

Form der Fructosediphosphorsäure als entscheidendes Bindeglied zwischen Glykogen- und Kohlehydratabbau im Muskel. Ihre leichte Assimilation im intermediären Stoffwechsel wirkt der Ausscheidung entgegen. Beim schweren Diabetes bestehen diese Unterschiede der Verträglichkeit nicht mehr, da durch Gluconeogenie so viel Zucker neugebildet und ausgeschieden wird, daß sich der Anteil der Nahrungskohlehydrate und der des endogen neugebildeten Zuckers nicht voneinander trennen läßt. GRAFE hat die bemerkenswerte Feststellung gemacht, daß angerösteter, karamelisierter Zucker weniger glykosurisch wirkt als gewöhnlicher Zucker. Er führt dies auf Anhydrobildung zurück. Es ist eine schon lang bekannte Tatsache, daß die Kohlehydrate im Gemüse und Obst eine bessere Toleranz zeigen als reine Zucker oder veredelte Stärkeprodukte. Dies hängt nicht allein mit dem geringen Kohlehydratgehalt und der gleichzeitigen Anwesenheit von Insulin, Pentosen, Pektinen, Pentosane usw. zusammen. Wir haben gerade in den letzten Jahren intensivster Ernährungsforschung gelernt, welche große Bedeutung eine möglichst biologisch vollwertige natürliche und wenig veränderte Nahrung für die Gesundheit des Menschen hat. Wenn uns auch heute viele enge Beziehungen zwischen den Grundnährstoffen einerseits und den Vitaminen, Hormonen, Spurenelementen usw. andererseits bekannt sind, so dürfen wir über das bisher Bekannte hinaus annehmen, daß es noch viele Wirkstoffe gibt, die wir heute noch nicht kennen. Für die innersekretorischen Krankheiten, bei

denen das fein abgestimmte Wechselspiel der Hormone gestört ist, muß eine harmonisch ausgeglichene, biologisch vollwertige Nahrung gefordert werden. In diese Richtung weist die Bedeutung des Hafers (vgl. S. 557) für die Behandlung des Diabetes. Brot, als wichtigstes Nahrungsmittel, sollte von Diabetikern als Vollkornbrot bevorzugt werden.

Alkohol, der bereits normalerweise in geringer Konzentration stets im menschlichen Blut nachweisbar ist (WIDMARK), wird als diabetischer Hilfsstoff sehr leicht assimiliert und verbrannt. Die Zuckertoleranz wird bei nicht allzu großen Mengen, die toxisch die Leber schädigen, gebessert und die Gluconeogenie zurückgedrängt, wodurch die Acetonkörperbildung absinkt.

Das *Eiweiß* in der Nahrung trägt entsprechend seinem Gehalt glucoplastischer Aminosäuren zur Glucosurie des Diabetikers bei. Man wird mit GRAFE annehmen dürfen, daß durchschnittlich etwa 40% Zucker aus Eiweiß entstehen kann. Tierisches und pflanzliches Eiweiß verhalten sich verschieden, da letzteres zu einer geringeren Zuckerausscheidung führt [FALTA (Z), PETRÉN (Z_{III}), GRAFE (Z)]. v. NOORDEN (Z) sieht dagegen in der Begleitkost die Hauptfaktoren, die auf die Stärke der Glucosurie Einfluß haben. Trotz diesem richtigen Einwand kann es keinem Zweifel unterliegen, daß sich tierische und pflanzliche Proteine grundsätzlich voneinander unterscheiden. TESHIO IDE setzt die glykosurische Kraft der Eiweißstoffe in Beziehung zu ihrem Tryptophangehalt:

Tabelle 7.

Es enthalten	Tryptophan %
Weizen, Roggen, Reis	0,125—0,137
Leguminosen	0,532—0,537
Hühnerei	0,359
Lactalbumin	4,44
Casein	2,39

Diese Unterschiede sind in dem verschiedenen strukturellen Aufbau begründet. TROPP und STOYE haben polarographisch einen eindeutigen Unterschied zwischen den Serumeiweißkörpern und pflanzlichen Proteinen aufgefunden, der strukturschemisch durch die verschiedene Reagibilität der wichtigen —S—S— und —SH-Gruppen bedingt ist. Die Menge der bei der Eiweißkost auftretenden

Acetonkörper ist lediglich ein Gradmesser für die Stärke der Gluconeogenie aus Eiweiß, denn die Acetonkörper sind physiologische Stoffwechselprodukte und Zwischenglieder beim Umbau von Proteinen und Fett zu Zucker (vgl. S. 433).

Fett verstärkt die Glucosurie im allgemeinen nicht. Diese entscheidende Feststellung hat so sehr die Erörterungen über die Gluconeogenie beeinflusst, daß von vielen Autoren die Umwandlung von Fett in Kohlehydrate auch heute noch allein aus diesem Grunde verneint wird. Wir halten dagegen in Übereinstimmung mit GEELMUYDEN, MACLEOD u. a. die Umwandlung von Fett in Kohlehydrat für erwiesen und haben in einem früheren Abschnitt (S. 427) zahlreiche Beweise des neueren Schrifttums für diese Auffassung angeführt. GEELMUYDEN nimmt an, daß die Fette nur sehr langsam und durch komplizierte Umformungen im intermediären Stoffwechsel zu Zucker werden. Diese Meinung wurde durch die Arbeiten von SCHOENHEIMER und RITTENBERG, welche den experimentellen Beweis hierfür erbrachten, entscheidend gestützt. So ist es verständlich, daß eine Diabeteskost, in der Fett weitaus vorherrscht, wofür besonders PETRÉN eintritt, die Glucosurie stark herabmindert. Eiweiß muß bei der Fettdiät sehr knapp gehalten werden, da sonst die Gluconeogenie aus Eiweiß, die sehr viel schneller vonstatten geht, wiederum die Zuckerausscheidung und was für die Stoffwechsellage des Organismus viel bedenklicher ist, die Acetonurie steigert. THANNHAUSER (Z) betont ausdrücklich, daß bei Fettdiät und kleinsten Eiweißmengen eine ketogene Wirkung nicht verhindert werden kann. Diese muß unter den gegebenen Umständen auch vorhanden sein, denn

die Menge der Acetonkörper ist der Pegelstand für die Intensität der Gluco-
neogenie.

Es liegen auch klinische Untersuchungen vor, nach denen Fettkost die
Glucosurie steigern soll (BERNSTEIN, BOLLAFFIO und WESTENRIJK, ALLEN,
JOSLIN u. a.). Die Fettempfindlichkeit der Diabetiker wird jedoch durchwegs
verneint. So wurde Fett zum wichtigsten Nährstoff in der diätetischen Behand-
lung des Diabetes.

Auf die große Bedeutung des knappen *Caloriengehaltes der Nahrung* eines
Zuckerkranken wird im Abschnitt über die Therapie (S. 543) noch ausführlich
eingegangen. Eine kurz bemessene Kost ist die Grundlage einer jeden Dia-
betesdiät.

Die Wirkung von *Muskeltätigkeit, Infekten* und *seelischen Erregungen* auf den
Stoffwechsel des Zuckerkranken haben wir bereits bei der Hyperglykämie
(S. 455) besprochen. Die Bedeutung dieser Faktoren für die Therapie wird
später gewürdigt.

e) Ausscheidung anderer Zucker im Harn.

Laktosurie. Die Ausscheidung des Disaccharids Milchzucker bei stillenden
Frauen wurde im Jahre 1850 durch BLOT entdeckt und ist völlig harmlos. HOF-
MEISTER und KALTENBACH identifizierten den ausgeschiedenen Zucker als
Lactose. Da sowohl Glucose als auch Lactose reduzieren und nach rechts drehen,
ist eine Verwechslung möglich; jedoch vergärt die Lactose nicht. Der Milch-
zucker tritt von den Milchdrüsen bei Überproduktion oder nach plötzlichem
Absetzen des Kindes ins Blut über, kann aber dort nicht gespalten werden,
sondern erscheint im Harn. Sobald die Tätigkeit der Milchdrüsen beendet ist,
hört die Zuckerausscheidung auf, die im allgemeinen nicht mehr als 20 g im
24-Stundenharn beträgt.

Galaktosurie. Das alleinige und spontane Auftreten von Galaktose im Harn
ist sehr selten. Normalerweise wird der Nahrungsmilchzucker im Darm zu
Glucose und Galaktose gespalten, die beide von der Leber zu Glykogen aufgebaut
werden. Ist die Leber geschädigt, so kann es zur spontanen Ausscheidung von
Galaktose kommen, wie GÖPPERT bei milchernährten Kindern nachweisen
konnte. BANSI hat paroxysmale Galaktosurien im Asthmaanfall während der
Menstruation und bei leichten Basedowkranken beobachtet. Umgekehrt haben
BAUER und WOZAREK den Begriff *Agalaktosurie* geprägt; SINGER und WECHSLER
unterscheiden eine enterogene Form als Folge von Resorptionsstörungen (perni-
ziöse Anämie, Achylia gastrica, Pylorusstenose usw.) und eine nephrogene Form
bei schweren Nierenerkrankungen.

Pentosurie. Die Fünferzucker kommen in den Nucleinsäuren als Desoxy-
ribose physiologischerweise vor. SALKOWSKI und JASTROWITZ haben das Auf-
treten von Pentosen im Harn erstmals beschrieben. Es handelt sich jedoch
offenbar nicht stets um das Auftreten desselben Zuckers; LEVENE und LA FORGE
fanden eine d-Ribose. NEUBERG identifizierte eine Arabinose, während ZERNER
und WALTUCH eine d-Xylose nachwies. BÁLINT macht neuerdings auf die
großen Schwierigkeiten der Trennung von Zuckern der Arabinose- und Xylose-
gruppe aufmerksam, da diese sowohl rechts- als auch linksdrehend und noch
in einer inaktiven Form vorkommen. Er selbst isolierte bei 4 Fällen einer
schweren Pentosurie d-Ketoxyllose. Die Pentosurie kommt gehäuft in einzelnen
Familien vor, in denen sich auch echte Zuckerkrankheit befinden kann. Über-
gänge wurden jedoch niemals beobachtet. Ob die Pentosurie eine reine Kon-
stitutionsanomalie ist, wie GRAFE meint, oder ob Leber- oder Darmstörungen
diese Krankheit auslösen können (CAMMIDGE und HOWARD, ALEXANDER,
v. NOORDEN) ist heute noch nicht zu entscheiden.

Für den Nachweis der Pentosen im Harn dient die charakteristische *Orcinprobe*. Harn mit dem doppelten Volumen rauchender Salzsäure und einigen Körnchen Orcin versetzt und auf ein kleines Volumen eingekocht, ergibt zuerst eine rotviolette, dann eine deutliche grüne Färbung. Pentosen reduzieren erst nach längerem Kochen, dann aber sehr schnell und sind nicht gärfähig.

Lävulosurie. Die Lävulose dient im Rohrzucker als Partner der Glucose im großen Maße zur menschlichen Ernährung. Sie wird normalerweise sogar leichter als Glucose in Glykogen verwandelt. Von dieser Fähigkeit der Leber machen wir in der Klinik bei der Lävulosebelastungsprobe Gebrauch.

Eine spontane Lävulosurie dagegen ist sehr selten und wurde zuerst von SEEGEN beobachtet (NEUBAUER, ANSCHEL). Der Lävulosenachweis im Harn ist leicht zu führen, da Fruchtzucker fast doppelt so stark nach links dreht wie die Glucose nach rechts.

Die Lävulosurie wird durch Lävulosezufuhr verstärkt. NEUBAUER beobachtete eine Ausscheidung von 15—17% der verabreichten Menge. Fruchtzucker ist in diesen Fällen auch im Blut nachweisbar; dabei liegt der Blutzucker an der oberen Grenze der Norm (SNAPPER, BARRENSCHEEN). Im allgemeinen ist die ausgeschiedene Menge Lävulose konstant, gleichgültig ob kleine oder große Mengen gegeben werden. Enthält die Nahrung dagegen keinen Fruchtzucker, geht die Ausscheidung ganz oder auf geringe Spuren zurück.

Die Frage des gleichzeitigen Vorkommens von Glucose und Lävulose bei Diabetikern [ROSIN (Z_{III}), UMBER] ist sehr problematisch geworden, seit DE BRUYN, LOBBY und v. ECKENSTEIN nachweisen konnten, daß sich in schwach alkalischen Harnen der Traubenzucker bereits bei Körpertemperatur in die linksdrehende Modifikation umlagern kann.

Die Stoffwechselanomalie der Lävulosurie ist deswegen theoretisch so interessant, weil die Fructose, in die sich ein großer Teil der Glucose normalerweise umwandelt, an zentraler Stelle im Kohlehydratstoffwechsel steht. Das pathologische Auftreten von Fructose im Harn ist entweder bedingt durch vermehrte Umwandlung von Glucose in Fructose oder durch gestörte und verzögerte Weiterverarbeitung der entstandenen Fructose. Die Ausscheidung durch die Niere wird zudem noch gefördert durch die gegenüber Glucose niedrigere Nierenschwelle.

Einer diätetischen Behandlung bedarf diese seltene Stoffwechselkrankheit nicht.

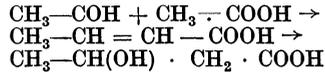
Dextrinartige Stoffe, die auch im normalen Harn nachweisbar sind, steigen beim Diabetes und besonders im Coma diabeticum stark an [v. ALFTHAN (Z_{III}), LICHTWITZ, v. NOORDEN].

2. Störungen des Allgemeinstoffwechsels.

a) Acetonkörperstoffwechsel beim Diabetes mellitus.

In einem früheren Abschnitt haben wir dargelegt (S. 431), daß die Acetonkörper physiologische Stoffwechselzwischenprodukte sind und Meilensteine auf dem Wege der Gluconeogenie aus Eiweiß und Fett darstellen. Mit MONGUIO, POZKA, REUTER u. a. sind auch wir der Meinung, daß der Fettsäureabbau nicht auf der Stufe der β -Oxybuttersäure und Acetessigsäure stehen bleibt, sondern bis zu den Endoxydationsprodukten, Acetaldehyd bzw. Essigsäure, weitergeht. Daß der diabetische Organismus die Vierersäure verbrennen kann, bewiesen CHAIKOFF und SOSKIN durch ihre Untersuchungen mit eviszerierten Tieren, sowie POZKA durch zahlreiche andere Untersuchungen. Der Aufbau dieser Säuren aus Essigsäure ist im Durchströmungsversuch erwiesen durch LOEB,

EMBDEN und LOEB, FRIEDMANN und DAKIN. Während EMBDEN die Bildung von Acetessigsäure aus 2 Molekülen Essigsäure diskutiert, nimmt FRIEDMANN eine Bildung aus Essigsäure und Acetaldehyd über Crotonsäure nach folgender Formel an:



Acetaldehyd muß heute als ein regelmäßig vorkommender Stoff im intermediären Stoffwechsel gelten (NEUBERG, HINCH und GOTTSCHALK, KLEIN), wenn auch TOENNIESSEN und BRINKMANN energisch bestreiten, daß der Acetaldehyd ein normales Zwischenprodukt des Kohlehydratabbaues ist.

Acetaldehyd ist nicht nur ein Endabbauprodukt des Fettsäurestoffwechsels, sondern auch ebenso des Kohlehydratstoffwechsels, denn aus Brenztraubensäure entsteht unter geeigneten Bedingungen durch Decarboxylierung leicht Acetaldehyd. Da die Brenztraubensäure ihrerseits in Acetessigsäure übergeht (TOENNIESSEN und BRINKMANN, EMBDEN und OPPENHEIMER, GORR, AMNAU) muß aus der Brenztraubensäure zuerst der reaktive Aldehyd entstehen, der in die Synthese eingreift. Für die Frage nach der Genese der Acetonkörper haben die Arbeiten von STEPP größte Bedeutung. STEPP und BEHRENS isolierten aus Blut, das mit Brenztraubensäure versetzt war, erhebliche Mengen von Acetaldehyd. Darüber hinaus macht STEPP mit FEULGEN die wichtige Feststellung, daß im Harn und Blut von Diabetikern Acetaldehyd stark vermehrt auftritt. SUPNIEWSKI bestätigte dies beim pankreasdiabetischen Hund und RUMPF, sowie HERTER und WAKEMANN fanden im Diabetikerharn eine Vermehrung der Essigsäure. Durch diese Arbeiten ist nachgewiesen, daß beim Diabetiker durch Steigerung des Fett- und Eiweißstoffwechsels die abgebauten Zweierketten Essigsäure und Acetaldehyd, die zum Aufbau der Viererketten notwendig sind, in stark vermehrtem Maße im Harn ausgeschieden werden. Die Meinung MONGUIOS wird hierdurch gestützt, der unter besonderen Bedingungen eine Synthese von Viererketten annimmt. POCZKA, der nicht wie MONGUIO ausschließlich mit Acetat, sondern mit Acetaldehyd arbeitet, nimmt einen verschiedenen Reaktionsablauf beim Stoffwechselgesunden und beim Diabetiker an. Er fand, daß bei ersterem der Milchsäurespiegel ansteigt, der Ketongehalt des Blutes dagegen nicht und denkt an die Bernsteinsäure als Zwischenreaktionsprodukt. Beim Diabetiker, der unter gleichen Bedingungen einen Anstieg der Ketonkörper, nicht aber der Milchsäure im Blut zeigt, soll jedoch der Weg über die Bernsteinsäure zu Milchsäure blockiert sein! Die Versuchsprotokolle POCZKAS zeigen in jeder Reihe so große Differenzen, daß wir den Beweis für diese Anschauung keineswegs für erbracht halten. Wir glauben, daß beim Diabetes als eine wesentliche Stoffwechselstörung die Gluconeogenie aus Fett stark angeregt ist, wodurch zwangsläufig auch die Grundelemente, die zur Umformung im Zucker dienen, vermehrt im Blut und Harn auftreten müssen. Die Höhe der Acetonkörper im Blut ist dann eine Funktion der Intensität des Fettabbaues und des Kohlehydrataufbaues aus Fett.

b) Acidose.

Der Begriff Acidose wurde von NAUNYN geprägt. Er verstand darunter eine „Säurevergiftung“. Sie wird dann beobachtet, wenn durch eine Umstellung des intermediären Stoffwechsels organische Säuren in vermehrtem Maße anfallen, die lebenswichtigen Funktionen stören. Es handelt sich hauptsächlich um β -Oxybuttersäure und Acetessigsäure, die um so mehr hervortreten, je mehr Fett im Stoffwechsel glykoneogenetisch umgeformt wird. Dabei ist es im

Prinzip gleich, wodurch der primäre Kohlehydratmangel für den Stoffwechsel entstanden ist, sei es durch ungenügende Zufuhr mit der Nahrung, sei es durch fehlende Glykogenbildungsfähigkeit beim Diabetes. Die Acetonkörper werden nur einem Organismus gefährlich, dessen Inkretorium gestört ist wie z. B. beim Diabetes, da sich dann unter gewissen Bedingungen mit fortschreitender Krankheit immer mehr und mehr Acetonkörper einem „inneren Gesetz“ folgend anhäufen, die zur Katastrophe hinführen. Beim Hungernden bildet sich nach Nahrungsaufnahme die Acetonurie schnell zurück. Der Organismus kann sich ohne Acetonurie an eine sehr fett- und eiweißreiche jedoch kohlehydratarme Kost gewöhnen, wie Untersuchungen von HØYGAARD bei reinrassigen Eskimos beweisen. Diese aßen täglich 299 g Eiweiß, 169 g Fett und nur 22 g Kohlehydrate. Auch die Arbeiten von PETRÉN (Z_{III}) mit seiner fettreichen, jedoch extrem eiweißarmen Nahrung weisen in die gleiche Richtung.

Die Acetonämie ist physiologisch (vgl. S. 431). Der gesunde Organismus hat zahlreiche Möglichkeiten, eine Entgleisung des Acetonkörperstoffwechsels zu verhindern. Die Gefahren einer Ketonurie werden häufig überschätzt. Es ist auch heute noch fraglich, ob die Gefahren der Acidose in einer Säuerung des Blutes oder nicht sehr viel mehr in dem Auftreten von spezifischen Fermentgiften, Acetonkörpern und unbekanntem Stoffen liegen, die durch die Fehlsteuerung des intermediären Stoffwechsels wirksam werden.

Eine offensichtliche Gefahr der Acidose besteht dann, wenn das p_{H} des Blutes, das der Organismus mit der geringen Spanne von 7,38—7,40 zäh festhält, nach der saueren Seite hin verschoben wird. Dies tritt aber nur sehr selten und in ganz besonders schweren Fällen von diabetischen Koma auf (CULLEN und JONAS, ENDRES).

Der Säurenüberschuß wird am leichtesten beseitigt durch Neutralisation mit Ammoniak, das durch Desamidierung der Aminosäuren reichlich zur Verfügung steht, oder durch Salzbildung mit Alkali, das aus seinen kohlensauren Salzen nach Freiwerden der CO_2 entsteht. In dem Maße, in dem Ammoniak zur Neutralisation der Säure verbraucht wird, fehlt es für die Harnstoffsynthese, und der Harnstoffgehalt des Urins sinkt ab. Die Salze der Vierersäuren werden mühelos von den Nieren ausgeschieden, wenn diese nicht selbst primär oder sekundär toxisch geschädigt sind.

Das Blut verfügt aber auch über ein ausgezeichnetes *Puffervermögen*, um alle Stöße nach der saueren und alkalischen Seite abfangen zu können. In erster Linie stehen die Serumeiweißkörper (7—9%) und das Hämoglobin (16%), da Eiweiß als amphoterer Stoff sowohl mit Säuren als auch mit Basen Salze bilden kann. Daneben spielt die *Alkalireserve* eine wichtige Rolle. Wir verstehen darunter die Menge Alkali, die zur Absättigung der Kohlensäure zur Verfügung steht. Die Kohlensäure als wichtige anorganische Säure eines lebenden Organismus steht zu ihrem Na-Salz in einem gleichbleibenden Verhältnis und bestimmt durch die Konstanz von $\text{H}_2\text{CO}_3/\text{NaHCO}_3$ entscheidend mit die stets gleiche H-Ionenkonzentration des Blutes. Das Blutplasma enthält bei einer mittleren CO_2 -Spannung von 40 mm Hg 3 Vol.-% freie CO_2 und als Bicarbonat gebunden 50—65 Vol.-% CO_2 . Es besteht also ein normales Verhältnis von $\frac{\text{H}_2\text{CO}_3}{\text{NaHCO}_3} = \frac{1}{20}$. Je größer die Menge der Säuren, um so mehr sinkt die gebundene CO_2 ab. Im Koma werden Werte von 10—15 Vol.-% gefunden.

Die Alkalireserve wird nach VAN SLYKE bestimmt. Das Prinzip der Bestimmung beruht auf der vollständigen Austreibung der CO_2 aus einem mit CO_2 gesättigten Plasma durch Milchsäure in luftverdünntem Raum und der volumetrischen Bestimmung der ausgetriebenen Kohlensäure.

Es besteht weiterhin eine direkte Beziehung zwischen der *Alkalireserve* und der CO_2 -Spannung in der Alveolarluft, da die alveoläre CO_2 -Spannung praktisch den gleichen Wert hat, wie das arterialisierte Lungenblut. FORGES, LEIMDÖRFER und MARCOVINCI haben zuerst auf die verminderte CO_2 -Spannung beim Diabetiker als Maßstab der Acidose hingewiesen. HALDANE und PRIESTLEY schufen jedoch erst eine exakte Methodik. Wird im Blut der Bestand des Natriumbicarbonats durch das Auftreten von stärkeren organischen Säuren vermindert, wodurch CO_2 vermehrt säuernd auftritt, so wird das Atemzentrum angeregt und CO_2 abgeatmet. Hierdurch sinkt die Spannung der alveolaren CO_2 ab (STRAUB, BEDDARD, PEMBREY und SPRIGGS u. a.). Normalerweise beträgt sie 35—45 mm Hg und kann im Koma bis 10 mm Hg heruntergehen. Eukapnie besteht, wenn die CO_2 -Bindungskurve in normalen Grenzen zwischen pH 7,35—7,40 liegt. Eine Hypo- oder Hyperkapnie wird angenommen, wenn die CO_2 -Bindungskurve unterhalb bzw. oberhalb des Normalbezirkes verläuft. HENDERSON und HASSELBALCH haben diese ganzen Beziehungen in einer mathematischen Formel zusammengefaßt, so daß es möglich ist, aus der CO_2 -Spannung und dem prozentualen CO_2 -Gehalt des Blutes das pH des Blutes mit großer Genauigkeit zu errechnen.

Wir sprechen von einer *kompensierten Acidose*, wenn es dem Organismus durch vermehrtes Abatmen der bedrohlich angehäuften Kohlensäure mit tiefer Atmung gelingt, den Bicarbonatverlust bei verminderter Alkalireserve (bis etwa 25 Vol.-% CO_2) auszugleichen und eine Verschiebung der aktuellen Blutreaktion nach der sauren Seite zu verhindern. Versagt dieser Regulationsmechanismus unter Absinken des pH unter 7,3, was auch auf eine toxische Schädigung des Atemzentrums im schweren Koma zurückzuführen ist, so besteht eine *dekompensierte Acidose*.

c) Acidose und Coma diabeticum.

Wenn eine Acidose längere Zeit bestehenbleibt, so tritt nicht nur eine Verarmung des Körpers an Alkali ein, wie wir oben gesehen haben, sondern es werden noch andere Kationen, wie Kalk und Magnesium (GERHARD und SCHLESINGER) in großer Menge ausgeschieden. Der Körper verarmt ganz allgemein an Salzen, wovon besonders auch das Kochsalz betroffen wird. Der ganze Turgor der Haut und des Gewebes, besonders auch der Augenbulbi sinkt.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die Ursachen, die zur Acidose führen, auch für das Koma verantwortlich zu machen sind. NAUNYN und seine Mitarbeiter sehen in einer Säurevergiftung, die zu einer unspezifischen Schädigung der gesamten Lebensvorgänge führen soll, die letzte Ursache. Dabei kommt es im Koma im allgemeinen überhaupt nicht zu einer Säuerung des Blutes, d. h. zu einer Verschiebung des Blut pH nach der saueren Seite unter 7,0. Dies wäre auch physikalisch schwer vorstellbar, da unter diesen Bedingungen vom Blut aus den Geweben keine Kohlensäure mehr aufgenommen werden könnte und ein Erstickungstod eintreten müßte. Es tritt bei der Acidose und auch im Koma, wie wir oben gesehen haben, lediglich ein *Zuwachs an sauren Stoffwechselzwischenprodukten* auf, die in mehr oder minder starkem Maße das gesamte Pufferungssystem des lebenden Organismus beanspruchen, ohne es jedoch zu durchschlagen, von wenigen Ausnahmen abgesehen.

Diese ganzen Zusammenhänge bestimmten v. NOORDEN und zahlreiche andere Autoren, nicht der Säuerung an sich, sondern den Ketonkörpern selbst eine spezifische Giftwirkung auf den Zellstoffwechsel zuzuerkennen. HARPUDER und ERBSEN konnten nachweisen, daß die β -Oxybuttersäure eine spezifische Wirkung im Sinne eines narkotischen Giftes auf das Zelleben ausübt, die unabhängig ist von ihrem Säurecharakter. Acetessigsäure zeigt diese Störungen

nicht. Die systematische quantitative Untersuchung der Ketonkörper in Blut und Harn bei Komatösen zeigte ein sehr wechselvolles Bild. DODDS und ROBERTSON stellten fest, daß die Ketonämie im Präkoma höher als während des Komas und beim Nichtkomatösen sogar höher als beim Präkoma oder Koma sein kann. Aus zahlreichen Untersuchungen geht dann weiter hervor, daß beim diabetischen Koma überhaupt keine wesentliche Vermehrung der Ketonkörper zu bestehen braucht (UMBER, FALTER, LORANT).

Von ganz besonderer Bedeutung sind die Beobachtungen über die Ketonämie im Hungerzustand Stoffwechselgesunder, die zum Teil höhere Werte aufweisen als beim Coma diabeticum, ohne selbst je ein Koma zu bekommen, das dem diabetischen gleicht (SCHWENKENBECHER, KUGELMANN). Wir stimmen BRÜGEL und REUTER zu, die hervorheben, daß zwischen dem klinischen Verlauf der Komas und dem Verhalten der Ketonkörper keine klaren Gesetzmäßigkeiten bestehen. Worin die letzten Ursachen der Komas zu suchen sind, wissen wir eben noch nicht. Durch die Umstellung des Stoffwechsels auf eine exzessive Gluconeogenie beim schweren Diabetes kommt es mit der Zunahme der sauren Stoffwechselprodukte zu schweren toxischen Zellschädigungen, die unseres Erachtens in dem ganzen gestörten Stoffwechsel ihre Wurzel haben — im Mineral-salzverlust mit Herabminderung des Gewebsturgors, in den Verschiebungen des Puffersystems, im Anstieg der Ketonkörper und nicht zuletzt in der Störung der hormonalen Regulation selbst. Es ist sehr wohl möglich, daß das Versagen des Insel-Hypophysensystems, und nicht allein die Tatsache der Gluconeogenie aus Eiweiß und Fett wie auch beim Hunger, im Stoffwechsel Fehlleistungen schafft, die durch Auftreten von neuen uns noch unbekanntem Zwischenprodukten oder ganz allgemein durch unerkannte Wirkungen im intermediären Stoffwechsel zum Koma führen.

d) Gesamtumsatz.

Je länger ein Diabetes besteht und je schwerer seine Verlaufsform ist, um so untergewichtiger wird der Kranke. Die französische Klinik spricht in extremen Fällen von einem Diabète maigre. Die Gewichtsabnahme ist hauptsächlich bedingt durch den Verlust an Nährstoffen und an körpereigenen Substanzen, die als Eiweiß und Fett glykoneogenetisch in Zucker unter Einbeziehung von Acetessigsäure und β -Oxybuttersäure umgewandelt werden. Bei einem schweren Diabetiker sind Ausscheidungen von 100—200 g Zucker und 100—200 g β -Oxybuttersäure nichts Ungewöhnliches. Dies entspricht 400—800 Cal. für Zucker und 450—900 Cal. für β -Oxybuttersäure, zusammen 850—1700 Cal., die den Körper ungenutzt wieder verlassen. So ist es verständlich, wenn die Kranken einen Heißhunger zeigen und trotzdem in einen immer schlechteren körperlichen Zustand kommen. Wenn auch für den erwachsenen Diabetiker eine knappe calorische Ernährung zu fordern ist, und jede Überernährung schadet (vgl. Abschnitt über Therapie S. 543), so lehnen wir umgekehrt heute in der Zeit der Insulintherapie eine untercalorische Ernährung, die zu extremen Abmagerungen unter das Sollgewicht führt (ALLEN), ab.

Die weitere Frage, ob eine Herabminderung der Gesamtoxydation wegen der Ausscheidung ungenutzter Nährstoffe, oder eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches wegen des Heißhungers beim Diabetiker besteht, könnte durch die Grundumsatzbestimmung geklärt werden. Dabei müssen jedoch für die Bewertung der Ergebnisse die besonderen Verhältnisse des Diabetikers berücksichtigt werden. Ein abgemagerter Diabetiker kann nicht ohne weiteres mit einem lediglich durch Hunger abgemagerten Menschen gleichen Gewichts verglichen werden!

Der Diabetiker hungert trotz Polyphagie, weil durch eine mehr oder minder ausgesprochene Störung des gesamten Inkretoriums die Stoffwechselabläufe fehlgesteuert sind, und alle Nahrungsstoffe nicht zu den physiologischen Endprodukten abgebaut werden können.

GRAFE weist auf die große Bedeutung des gestörten Wasserhaushaltes hin und betont ausdrücklich, daß der Caloriengehalt der ausgeschiedenen Zucker- und Ketonkörper berücksichtigt werden muß. FALTA macht auf Fehler aufmerksam, die durch die eiweißreiche Ernährung der Diabetiker als spezifisch-dynamische Eiweißwirkung entstehen können. DU BOIS fordert, den Grundumsatz nach der von ihm entwickelten Formel auf die Körperoberfläche zu berechnen. Aus der Fülle zahlreicher Untersuchungen geht hervor, daß beim leichten und mittelschweren Diabetiker keine Steigerung des Grundumsatzes besteht. Beim schweren Diabetes wurden sowohl Steigerungen bis 20% (MAGNUS-LEVY, ROLLY, v. NOORDEN, LEIMDÖRFER, GRAFE und WOLFF, BENEDIKT und JOSLIN u. a.) als auch normale Werte gefunden (ALLEN und DU BOIS, FALTA, WILDER, BOOTHBY und BEELER u. a.). Man ist heute mit GRAFE, FALTA und THANNHAUSER berechtigt, anzunehmen, daß auch beim schweren Diabetiker Stoffwechselsteigerungen selten sind.

Bei diabetischen Kindern besteht vielleicht eine Erhöhung des Grundumsatzes, doch sind die Untersuchungen von WHITE und JOSLIN, sowie von BECK noch nicht ausreichend.

Insulin bewirkt zwar ein Ansteigen des R. Q., hat aber keinen Einfluß auf den Grundumsatz bei gleichen Versuchsbedingungen und gleichgeartetem Krankengut (JOSLIN, GREY und ROOT, FITZ, MURPHY und GRANT, FEYERTAG u. a.).

Der *respiratorische Quotient*, der angibt, welcher Grundnährstoff vorzugsweise verbrannt wird, liegt beim Diabetes nur wenig über dem Wert der reinen Fettverbrennung (R. Q. = 0,707). Beim schweren Diabetes werden unkorrigierte Werte von 0,71—0,73 gefunden. Man hat die Höhe des R. Q. als Gradmesser für die Schwere des Diabetes angesehen, je höher der R. Q., desto leichter ist der Grad der diabetischen Stoffwechselstörung. Der schwere Diabetiker hält an seinem niedrigen R. Q. fest, selbst wenn man Kohlehydrat per os oder i. v. verabreicht, wobei zwar der Blutzucker stark ansteigt, der R. Q. sich jedoch nicht verändert (RABINOWITSCH, FALTA und BERNSTEIN). Alle Schlüsse aus dem R. Q. müssen heute mit größter Zurückhaltung aufgenommen werden, wie die ausführliche Kritik dieses Quotienten auf S. 428 beweist.

e) Eiweißumsatz.

Ein unbehandelter Diabetiker, der seinem Heißhunger entsprechend alles und viel isst, verliert trotzdem seinen Fettbestand und seine Muskulatur. Er wird schlapp und ermüdet leicht. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß unter diesen Umständen die N-Bilanz zumindestens zeitweilig negativ war. Der völlig in Unordnung geratene intermediäre Stoffwechsel mit dem großen Verlust an Energiestoffen im Harn bedingt die Polyphagie, und diese wiederum setzt einen neuen starken endogenen Reiz, so daß der kranke Organismus in einem *Circulus vitiosus* zu Tode getetzt wird. Der diabetische Organismus „hungert“ trotz anscheinend ausreichender Nahrungszufuhr. Gelingt es dagegen, durch diätetische Maßnahmen den Nahrungsbedarf zu decken, so läßt sich leicht ein N-Gleichgewicht erzielen. Die N-Ausscheidung beträgt dann etwa 8—10 g täglich, ähnlich wie beim gesunden Menschen. Es lassen sich sogar N-Ansätze erzielen. Beim Diabetiker, der durch Unterernährung stark abgemagert ist, werden körpereigene Schutzmaßnahmen wirksam, um den lebensnotwendigen Eiweißbestand zu wahren, so daß mit Eiweißmengen, die sehr niedrig sind, bereits N-Gleichgewicht erzielt wird. So beobachtete JOSLIN nach

10tägiger Zufuhr von nur 75 Cal. täglich (= 2 Cal. pro Kilogramm Körpergewicht) eine N-Ausscheidung von nur 0,055 g pro Kilogramm, die dem N-Minimum entspricht, zu dessen Erreichung bei einer normalen Versuchsperson die 15—20fache Calorienmenge nötig ist. Ob im Coma diabeticum ein toxischer Eiweißzerfall eintritt, ist noch umstritten.

Trotz des nach außen hin bestehenden N-Gleichgewichtes erleidet das Protosplasma Veränderungen, die deutlich kundtun, wie sehr der endogene Eiweißstoffwechsel beim Diabetiker in Mitleidenschaft gezogen ist und auch Störungen aufweist. Dies sind intermediäre Umsetzungen, die nach außen hin gar nicht bilanzmäßig wesentlich in Erscheinung treten. So stellten v. NOORDEN und FR. v. MÜLLER einen erhöhten endogenen Harnsäurewert fest. Besonders wichtig ist die zuerst von GRAFE und WOLFF beobachtete Kreatinurie, die stets bei der Acidose vorkommt, jedoch auch der Acetonurie vorausgehen kann, wie LAURITZEN zeigen konnte. Neuerdings hat BRENTANO diese alten Befunde bestätigt. Er schließt aus seinen Untersuchungen, daß die Ketonkörper nicht in der Leber entstehen und beseitigt werden, sondern daß die Muskulatur extrahepatocellulär diesen Stoffwechsel steuert. Dies ist sicherlich nicht richtig. Das Auftreten von Kreatin im Harn, ganz gleich unter welchen Bedingungen und bei welchen Krankheiten, ist nach unserer Meinung ein Zeichen dafür, daß der normale intermediäre Stoffwechsel unter besonderer Beteiligung des Körper-eiweißes umgesteuert worden ist, wobei der Kohlehydrat- bzw. Glykogenmangel als glykoneogenetischer Reiz das führende Symptom ist.

f) Fettumsatz.

Während sich im Blut eines gesunden Menschen etwa 1% Fett (0,5% Fettsäuren, 0,3% Lecithin und etwa 0,18—0,20% Cholesterin) befindet (BLOOR), steigt der Lipidgehalt (Fett und Lipoide) im Diabetikerblut regelmäßig an, um bei den schweren Fällen sogar stark vermehrt zu sein. FRUGONI-MACCHETTI beobachteten eine Zunahme bis 27%. Da die Lipidvermehrung nur das Plasma betrifft, kann man diese Zunahme meist schon mit dem bloßen Auge an dem milchigen Aussehen des Plasmas oder Serums erkennen. Es ist besonders die Leber, in der Fett und Lipoide gespeichert werden. Sie kann dabei sehr viel mehr Fett aufnehmen (30—40%, BLOOR und GILETTE) als Glykogen. Jedoch auch in den Organen des Retikuloendothels und in den Lymphbahnen wird vermehrte Fettablagerung beobachtet. Die Lipoidämie beim Diabetiker zeigt die verschiedenartigsten Varianten. Im allgemeinen sind mit dem Neutralfett auch Cholesterin und Phosphatide [BÜRGER (Z_{III}) und BEUMER] vermehrt. Es wurden jedoch auch schwere Diabetiker untersucht, bei denen der Cholesteringehalt des Plasmas niedrig ist [MEDAK und PRIBRAM, BÜRGER (Z_{III}), FENZ u. a.]. Es handelt sich bei der Lipoidämie des Diabetikers um eine Transportlipämie infolge einer vermehrten Fettmobilisation der eigenen Fettbestände des Organismus. Wir haben uns zu der Gluconeogenie aus Fett bekannt. Diese Umprägung des Fettes zu Kohlehydrat findet hauptsächlich in der Leber statt. Demzufolge strömt das Fett der Leber zu und wird um so mehr von dieser Besitz ergreifen, je weniger Kohlehydrat als Glykogen zur Verfügung steht, und um so mehr die Leber glykoneogenetisch arbeitet. Da wir in allen Fällen von ausgesprochenem Kohlehydrathunger eine Fettleber vorfinden, besteht unseres Erachtens im Prinzip stets die gleiche Störung. Das unterschiedliche Verhalten der Lipide bei der blutchemischen Untersuchung, die immer wieder für die Genese der diabetischen Lipämie Anlaß zum Zweifel gaben, ist bedingt durch die Art der Ernährung, den Kräftezustand, das Alter und die Stoffwechselgrundstörung des Kranken. Diese vielen Faktoren ergeben eine Fülle gegenseitiger Beeinflussbarkeit, die sich ganz ohne Zweifel im intermediären Stoffwechsel auswirken müssen und deshalb

auch die Lipide einmal erhöhen, dann wieder senken. Trotz dieser anscheinenden Ungeordnetheit der gegenseitigen Beziehungen bleibt als unumstößliche Tatsache bestehen, daß die Hyperlipoidämie und auch die Fettleber wieder verschwinden, wenn Kohlehydrat als Glykogen assimiliert wird, sei es im einfachen Hunger durch Darreichung von Nahrungskohlehydraten, sei es beim Diabetes unter der Schutzwirkung applizierten Insulins (RABINOWITSCH und MILLS, JOSLIN, GRIESSHABER). Da der jugendliche Organismus ganz besonders auf Kohlehydrat angewiesen ist, verwundert es nicht, wenn JOSLIN und Mitarbeiter gerade bei jugendlichen Diabetikern die Hyperlipoidämie als Ausdruck der lebhaften Gluconeogenie stark ausgeprägt finden. Auch das verschiedene Verhalten des Cholesterins bei insulinempfindlichen und insulinresistenten Fällen, sogar unter der Einwirkung von Insulin, worauf FENZ aus der FALTARschen Schule hingewiesen hat, ist bei der sehr vielfältigen Wurzel der Lipoidämie kein Gegenbeweis gegen die Tatsache, daß Hyperlipoidämie und Fettleber vorzugsweise der Gluconeogenie aus Fett dienen.

g) Mineralhaushalt.

Die Veränderungen des Mineralhaushaltes werden im allgemeinen bei der Besprechung des Diabetes nicht genug berücksichtigt. Die lebensbedrohlichen Störungen, die beim schweren Diabetes und ganz besonders beim Coma diabeticum auftreten, und die therapeutisch oftmals schwer zu beeinflussen sind, haben oft ihre Wurzel in der Störung des Mineral- und Wasserhaushaltes. Nur wenn im schwer erkrankten Organismus der Turgor des Zellenstaates erhalten bleibt, und das notwendige Wechselspiel der Mineralstoffe innerhalb der verschiedenen Medien noch in Funktion ist, kann sich die spezifische Wirkung des Insulins voll entfalten.

Wie wir bereits bei der Besprechung der Acidose (S. 469) gesehen haben, tritt beim schweren Diabetes mit Acetonurie nicht nur ein starker Verlust an Alkali ein (nach BLUM 40—50%), sondern auch eine negative Erdalkalibilanz. Die entscheidende Rolle, welche die Phosphorsäure beim Kohlehydratstoffwechsel durch die wechselseitige Phosphorylierung der intermediären Zwischenprodukte spielt, geht auch daraus hervor, daß das anorganische Phosphat parallel dem Blutzucker abnimmt (CORI und CORI u. a.). MACLEOD (Z_{III}) nimmt an, daß sowohl beim experimentellen, als auch beim echten Diabetes ein Phosphordefizit im Körper eintreten kann. Da Salz- und Wasserhaushalt untrennbar miteinander verbunden sind, werden im folgenden Abschnitt die Auswirkungen der Mineralhaushaltstörung zusammen mit den Veränderungen des Wasserhaushaltes besprochen.

h) Wasserhaushalt.

Die Polydipsie und Polyurie des Diabetikers sind führende Krankheitszeichen, mit deren Auftreten auch zumeist die Reduktion des Körpergewichtes ihren Anfang nimmt. Wir müssen den Verlust körpergebundenen Wassers und die vermehrte „Wasserdurchspülung“ unterscheiden, die als Folge der Hyperglykämie mit Glucosurie zur Polydipsie führt. Durch die Einschmelzung der Fettbestände, den Glykogenverlust und die ungenügende Glykogenbildung werden beträchtliche Wassermengen frei. Die antidiuretische Wirkung des Insulins ist in der Hypoglykämie manifestiert, wie LE CLERK zeigen konnte, der hierbei die diuretische Wirkung eines Wasserstoßes vermißte. In welchem Maße die vielfältige und auch unterschiedliche Störung des Gesamtinkretorioms beim Diabetes Einfluß auf den Wasserhaushalt nimmt, ist noch nicht abzugrenzen, wenn auch durch viele Einzelbeobachtungen bei isolierten Ausfällen oder Störungen innersekretorischer Drüsen eindeutige Veränderungen des Wasserhaushaltes beobachtet wurden. Bei der Glykoneogenie des Diabetikers werden neben Fett auch

Eiweiß und besonders die Depotproteine aufgebraucht, die BOOTHBY und Mitarbeiter auf 2 kg mit einem Wasserbindungsvermögen von 10 kg bei einem Menschen mittleren Gewichtes schätzen. Während bei glykosurischen Kranken nach Absetzen des Insulins der Alkali- und Wasserverlust auf etwa gleicher Höhe blieb, verschlechterte sich der Zustand unter dem Zeichen einer hochgradigen Dehydration, als Ketonurie hinzukam. Der Wasserverlust wurde stärker und der Mineralverlust größer, wobei mehr Chlor als Alkali ausgeschieden wurde (LOEB, ATCHLEY, RICHARDS und BENEDICT).

Die experimentellen Arbeiten besonders der letzten Jahre haben es wahrscheinlich gemacht, daß die Polyurie als Folge der Hyperglykämie rein renalen Ursprungs ist. So erklärt sich auch die Dehydration des Diabetikers durch den Salzverlust mit der dadurch bedingten unzureichenden Wasserbindung. Die Säureentquellungstheorie (OEHME, HOFF u. a.) wird hierdurch entbehrlich.

Bei der dauernden intravenösen Darreichung von großen Glucosemengen, die zu einer Glucosurie führt, kommt es auch beim normalen Tier zu Dehydration und Salzangelzuständen, die dem schweren Krankheitsbild des Diabetikers ähnlich sind (BALCAR, SANSUM und WOODGATT, KERPEL-FRONIUS). KERPEL-FRONIUS nimmt an, daß diese Polyurie durch Verhinderung der Rückresorption des Glomerulusfiltrats entsteht. PETERS (ZIII) und McCANCE haben in Selbstversuchen festgestellt, daß der Organismus durch den Mineralsalzverlust in einen hyposmotischen Zustand kommt. Bereits bei einem absoluten Salzverlust von 15—20% treten die Symptome des Salz mangels auf, die mit einer Bluteindickung und Abnahme der Plasmamenge einhergehen. MARX beobachtete bei einem mittelschweren Koma ohne Bewußtlosigkeit 480 mg-% Blutzucker, 18 Vol.-% Alkalireserve, 135% Hämoglobin und 800 ccm (!) zirkulierende Plasmamenge. Bereits 1 Stunde nach Kochsalzinfusion wurde die Plasmamenge wieder mit 3600 ccm bestimmt. Aus diesen theoretischen Zusammenhängen und den praktischen Erfolgen ergibt sich, wie wichtig es ist, beim Koma sofort die Dehydration durch ausreichende physiologische Kochsalzinfusionen von etwa 4—6 l innerhalb eines Tages zu bekämpfen. Es ist wohl sicher anzunehmen, daß die häufig beobachtete, zuerst ausbleibende Insulinwirkung bei Komatösen oft auf die starke Dehydration zurückzuführen ist.

Eine besondere Gefahr des Salz mangels ist das Auftreten von *Urämie* und *Anurie*. Für die Erklärung dieser Urämie werden die Arbeiten von BLUM und seiner Mitarbeiter herangezogen, die von einer „Azotémie par manque de sel“ sprechen. Diese Autoren nehmen an, daß beim Kochsalzmangel der Organismus Harnstoff in erhöhtem Maße zurückresorbiert, um den osmotischen Druck aufrecht zu erhalten. Die Theorie BLUMS ist stark erschüttert worden, nachdem festgestellt wurde (KERPEL-FRONIUS), daß zwischen dem Serumchlor und der Blutharnstoffmenge weder ein direkter Zusammenhang noch ein relativer Parallelismus besteht. Außerdem können die Elektrolyte des Extracellulär-raumes in Hinsicht auf die Regulierung des osmotischen Druckes nur durch Salze ersetzt werden, deren Verteilung ausschließlich im Extracellulär-raum möglich ist. Diese Eigenschaft hat der Harnstoff nicht, der sich in allen flüssigen Medien des Körpers gleichmäßig verteilt. Als eine weitere Erklärung dieser Urämie haben die Vorstellungen noch Bedeutung, die in dem verstärkten Gewebszerfall, wie er im Koma besteht, die Ursache der Rest-N Vermehrung sehen. Hierfür spricht die Vermehrung des Urinkaliums und die negative Stickstoffbilanz. McCANCE nimmt an, daß im Koma die Glomerulusfiltration durch die Schädigungen der Dehydration herabgesetzt ist, während die Rückresorption der Tubuli ungestört bleibt.

Die *Anurie* ist ebenfalls kein seltenes Ereignis bei schwersten Fällen von Dehydration. Durch die Eindickung des Blutes, die zu gesteigerter Viscosität führt, kommt es auch zur Herabsetzung des Blutdruckes mit Einschränkung oder Aufhören

der Glomerulusfiltration. Somit wird die Niereninsuffizienz zur eigentlichen Ursache der Anurie (PETERS, KERPEL-FRONTIUS, ZWEMER und SULLIVAN u. a.). McCANCE hält den Charakter der diabetischen Anurie noch nicht für völlig geklärt.

Außer den Zuständen der Dehydratation bedarf noch der umgekehrte Vorgang, das *diabetische Ödem*, einer kurzen Besprechung. In der Vorinsulinära wurden Ödeme zuerst bei der Haferkur von v. NOORDEN beobachtet. Sie traten jedoch auch bei Weizenmehlkuren (BLUM) und bei den Mehlfrüchtekuren (FALTA) auf. Sowohl beim Hungerödem als auch beim diabetischen Ödem, die sich völlig gleichen, besteht keine Funktionsstörung des Herzens und der Nieren. Diese Ödeme treten jedoch nur auf, wenn mit der Nahrung Kochsalz oder Natriumbicarbonat zugeführt wird. Reine kochsalzarme Kohlehydratnahrung führt allein nicht zur Ödembildung (GRAFE, BAHR). Es handelt sich bei den diabetischen Ödemen jedoch nicht um „Salzödeme“, sondern der ganze gestörte Stoffwechsel mit Dehydratation, Vitaminarmut (B₁), exogener und endogener Eiweißverarmung, sowie Capillarschädigung (FALTA) schafft die Ödembereitschaft. Wird durch die Insulintherapie der Stoffwechsel wieder zur Norm einreguliert, so wird üppig Wasser retiniert, da der Ansatz von Glykogen, Fett und Eiweiß große Mengen von Appositionswasser benötigt, was erfahrungsgemäß zu starken Gewichtszunahmen führt.

IV. Die Theorie des Diabetes mellitus und die Wirkung des Insulins.

Die Frage nach dem Wesen des Diabetes mellitus ist schlechthin die Frage nach der Blutzuckerregulation überhaupt. Bereits CLAUDE BERNARD hat 1853 klar erkannt, daß eine Hyperglykämie entweder die Folge eines verminderten Zuckerverbrauches in der Peripherie bei gleicher Zuckerezufuhr oder die Folge einer vermehrten Zufuhr bei gleichem peripheren Verbrauch sein muß. Außerdem ist eine Kombination beider Störungen möglich. Eine Berücksichtigung dieser fundamentalen Tatsachen muß einer jeden Diabetesforschung und -theorie zugrunde liegen. Eine Klärung der diabetischen Stoffwechselstörung ist nur möglich, wenn es gelingt, von den beiden unbekanntem Faktoren jeweils einen auszuschalten, um eine unzweideutige Antwort zu erhalten. Unter dieser Forderung standen die entscheidenden Arbeiten des letzten Jahrzehntes. Entweder wurde die Quelle der Hyperglykämie, und diese ist die Leber, allein untersucht, oder es wurde ausschließlich die Zuckernutzung in der Peripherie festgestellt. Neben den Arbeiten, die diesen grundlegenden Zusammenhängen nachspürten, standen die umfassenden Forschungen der verschiedensten Schulen, die das Wesen der Blutzuckerregulation untersuchten. Sie forschten entweder nach dem Einfluß nervöser Impulse, oder versuchten die komplizierte Summenleistung des Inkretorius durch Ausschaltung einzelner Drüsen oder Drüsen-systeme aufzulösen.

Eine Unzahl von Arbeiten haben der Klärung dieser Fragen gedient und die Erkenntnis weitgehend gefördert. Die Probleme des Kohlehydratstoffwechsels sind auch deswegen so besonders reizvoll, weil sie, obwohl nur als ein Teil des intermediären Stoffwechsels, doch mit dem gesamten Stoffwechsel aufs innigste verhaftet sind und beweisen, daß nach der Analyse letzten Endes nur eine synthetische Betrachtungsweise des Gesamtstoffwechsels zum Ziele führen kann.

Wir werden zuerst den Einfluß der *Leber* und der *Muskulatur* auf den Kohlehydratstoffwechsel herausstellen, dann die Bedeutung des *Nervensystems* und der *innersekretorischen Drüsen* auf die Blutzuckerregulation untersuchen und abschließend zu den verschiedenen *Diabetestheorien* Stellung nehmen.

Die *Leber* steht im Mittelpunkt des Kohlehydratstoffwechsels, für dessen Regulation sie unentbehrlich ist. MANN und MAGATH und zahlreiche Nachuntersucher fanden stets nach Hepatektomie eine tödlich verlaufende Hypoglykämie. Ohne Leber ist eine Hyperglykämie überhaupt nicht möglich, da Muskelglykogen zur Regulation des Blutzuckers nicht direkt, sondern höchstens über die Milchsäure mobilisiert wird und hyperglykämieerzeugende Substanzen ohne Einfluß auf den absinkenden Blutzucker sind (SOSKIN). Die Leber ist gewissermaßen das Substrat, an dem der ganze Kohlehydratstoffwechsel angreift! Sie wird in ihren Funktionen nicht nur nervös-humoral reguliert, wie wir noch später sehen werden, sondern ihr kommt auch eine gewisse Eigenregulation des Blutzuckers zu. SOSKIN und Mitarbeiter haben diese Verhaltensweise entdeckt und als *homeostatischen Mechanismus* der Leber bezeichnet. Sie verstehen darunter die Fähigkeit der Leber, bei gleichbleibender normaler Insulinsekretion des Pankreas aus dem Darm zuströmenden Zucker auf die normale Blutzuckerhöhe ohne Beanspruchung von Extrainsulin einzuregulieren. Bei geringer Zuckerezufuhr wird die Eigenabgabe aus Glykogenbeständen der Leber kompensatorisch abgebremst, bei stärkerem Zuckerezstrom wird ein Teil des Zuckers gespeichert, und erst bei großen Zuckermengen, die zu einer Blutzuckererhöhung führen, tritt vermehrte Insulinausschüttung als Notfallreaktion ein. Der Reiz, der den Hemmungsmechanismus der Leber auslöst, ist der Blutzucker selbst. Wie sehr Glucose die Glykolyse hemmt, konnte durch SOSKIN, LEVINE und TAUBENHAUS bei der Glykolyse von Leberbrei gezeigt werden. Die eigenregulatorische Fähigkeit der Leber wird u. a. noch dadurch bewiesen, daß pankreatektomierte Tiere, bei denen durch konstante Insulininfusion ein normaler Blutzucker einreguliert war, normale Dextrosetoleranzkurven erhalten wurden, während bei hepatektomierten Tieren, deren Zuckerspiegel durch Glucoseinfusion normal war, diabetische Belastungskurven beobachtet wurden. Doch noch ein anderer Beweis. Wird die Leber ihrer wichtigsten humoralen Regulationsmöglichkeit beraubt, wie dies beim HOUSSAY-Hund und durch Hypophysektomie und Pankreatektomie der Fall ist, so bleibt der Blutzucker unter günstigen Lebens- und Ernährungsbedingungen annähernd normal, und die Glucose-Toleranzkurven sind ebenfalls normal zwischen den üblichen Werten hypophysektomierter und pankreatektomierter Tiere.

Für die *Insulinwirkung* ist die *Leber dagegen nicht notwendig*, da auch bei hepatektomierten Tieren nach Insulinadministration der Blutzucker durch Synthese von Muskelglykogen beschleunigt absinkt (MANN und MAGATH, MANN und BOLLMANN). Für die diabetische Wirkung der Hypophyse ist aber die Leber unentbehrlich, wie HOUSSAY und seine Schule bewiesen. Alle diese Befunde zeigen die Leber als Kernstück der Blutzuckerregulation.

In einem gewissen Gegensatz zur Leber befindet sich die *Muskulatur*, als wichtigster Teil des extrahepatischen Gewebes, das den größten Teil des Zuckers für Energiezwecke verbraucht. *Für die Größe des Verbrauches ist die Höhe des Blutzuckers allein entscheidend*. CORI und CORI haben dies für die Muskelglykogenablagerung nachgewiesen; SOSKIN und LEVINE fanden, daß die extrahepatische Zuckerverwertung direkt von der Blutzuckerhöhe abhängt. Sogar diabetische Tiere verwenden ebensoviel oder noch mehr Zucker als Normaltiere (DYE und CHIDSEY). So erweist sich die Störung der Zuckerverwertung beim Diabetes als eine relative, da die Hyperglykämie die langsamere Verwertung kompensiert. Unabhängig voneinander wurde die langsamere Verwertung gleichzeitig durch DAMBROSI und durch LUKENS, LONG und FRY bewiesen. Diese Autoren fanden, daß nach Tetanisierung die Glykogen-Resynthese bei pankreatektomierten Tieren langsamer als bei den Kontrollen erfolgte, um aber trotzdem den gleichen Endwert zu erreichen. *Insulin steigert zwar die Verwertung, senkt aber dafür den Blutzucker, so daß eine absolute Zunahme nicht erfolgt*. Wenn auch im diabetischen Organismus das Grundmuskelglykogen vermindert ist, so findet sich das Herz-

glykogen im allgemeinen vermehrt. Die Störungen des Muskelstoffwechsels — Glucoseverbrauch, Milchsäurebildung und R. Q. — bei Insulinmangel sind jedoch nur qualitative und nicht derart, daß eine Funktionsstörung im Muskelsystem eintreten könnte.

Leber und Muskulatur sind eine funktionelle Einheit. Die Muskulatur ist auf die Bereitstellung von Zucker oder deren Vorstufen durch Vermittlung der Leber angewiesen. Die Leber kann mit einem Akkumulator als Energiespeicher und Energieumformer verglichen werden. Ihr vitaler Wirkstoff im Kohlehydratstoffwechsel ist das Glykogen. Da kein Gewebe, ganz gleich welcher Art es auch ist, Zucker *direkt* für Energiezwecke verwenden kann, muß er zuerst in eine Form umgewandelt werden, die weitere Umsetzungen gestattet. Diese sind die phosphorylierten Zuckerderivate entweder in der Stapelform als Glykogen oder direkt als Phosphorsäureester des Zuckers und seiner Abbauprodukte. Nur in dieser Umprägung ist Zucker umsatzbereit! CORI und CORI sprechen bei der Nutzung des Glykogens mit *Parnas* direkt von einer Phosphorolyse. Sie wiesen auch in ihren klassischen Arbeiten nach, daß Glykogenauf- und -abbau grundsätzlich ohne Einwirkung von Hormonen vonstatten geht und diesen Hormonen nur eine fördernde Wirkung zukommt. Weiterhin machten sie die bemerkenswerte Feststellung, daß es auch organspezifische Glykogene gibt.

Der Glykogengehalt der Leberzelle allein bestimmt ihre vorherrschende chemische Tätigkeit. Er ist wie ein sehr empfindliches Relais, das automatisch Umsteuerungen vornimmt. Bei genügendem Glykogengehalt und ausreichender Kohlehydratzufuhr steht die Stapelung des Zuckers als Glykogen im Vordergrund, um, jederzeit leicht mobilisierbar, Zucker für energetische Zwecke in Bereitschaft zu halten. Sinkt dagegen der Glykogengehalt im Hunger oder durch ungenügenden Insulinschutz wie beim Diabetes ab, tritt als Maßnahme zur Sicherstellung des Kohlehydratbedürfnisses die Gluconeogenie aus Eiweiß und auch aus Fett in den Vordergrund, die nicht zur genügenden Glykogenbildung führen kann. Hierbei entstehen in der Leber als notwendige Zwischenstufen der Umprägung von Fett in Kohlehydrat die Ketonkörper, die kaum in der Leber, jedoch in der Muskulatur auch des pankreasdiabetischen Tieres verarbeitet werden (CHAIKOFF und SOSKIN) können.

Diese ganzen chemischen Abläufe in Leber und extrahepatischem Gewebe erfolgen aus dem Leben der Zelle heraus und sind an die Zellart mit ihren spezifischen Fermenten gebunden.

Das *Nervensystem* und auch die *innersekretorischen Drüsen* greifen in diesen Mechanismus regelnd ein.

Zwei Gruppen von innersekretorischen Drüsen bestimmen das hormonale Gleichgewicht. Auf der einen Seite steht das Pankreas, auf der anderen Hypophyse, Nebenniere und Schilddrüse.

Die *Insulinproduktion* des *Pankreas* ist für die Regulation des Kohlehydratstoffwechsels von entscheidender Bedeutung. Insulin senkt den Blutzuckerspiegel und verhindert die Hyperglykämie. Umgekehrt ist die Höhe des Blutzuckers der entscheidende Reiz für die Stärke der Insulinsekretion. Normaler Blutzucker gewährleistet eine normale Insulinausschüttung, die bei Hyperglykämie erhöht und bei Hypoglykämie erniedrigt ist. HOUSSAY spricht direkt von einem reziproken Mechanismus. Die Schwankungen der Insulinproduktion sind sehr groß und können zwischen 1 und 10 liegen, wie LEWIS und FOGLIA nachwiesen. Dabei können große Zuckermengen das Pankreas erschöpfen und auch zerstören, wie umgekehrt durch Insulin und Hepatektomie (ZUNZ und LA BARRE) Hypoglykämie entsteht, die zur Abnahme der Insulinsekretion führt.

Besonders HOUSSAY und seine Mitarbeiter haben gezeigt, daß das Pankreas im wesentlichen durch humorale Faktoren gesteuert wird, und der nervöse

Regulationsmechanismus sekundär ist. Er dient lediglich dazu, die Insulinsekretion schneller und vollständiger in die Wege zu leiten.

Im Gegensatz hierzu halten ZUNZ und LA BARRE durch ihre Anastomoseversuche den Beweis für erbracht, daß die Insulinsekretion vom Zentralnervensystem gesteuert wird. PUCHE ALVAREZ konnte jedoch mit gleicher Methodik feststellen, daß Asphyxie allein schon zu einer Vermehrung der Inselsekretion führt, während GAYET mit verbesserten Versuchen sogar jeden zentralnervösen Einfluß auf die Insulinsekretion energisch verneint. Die HOUSSAY-Schule stellt demgegenüber fest, daß die Denervierung des Pankreas in situ zwar den Blutzucker stark beeinflußt, aber nur eine geringe Wirkung auf die Zuckertoleranzkurve hat, und das in den Hals implantierte Pankreas ohne äußere Innervierung völlig normal funktioniert. Auch mehrere in den Hals implantierte Pankreasdrüsen wirken nur wie *eine* Drüse und sezernieren nur in Abhängigkeit von der Blutzuckerhöhe. Es wurden Beweise dafür beigebracht, daß der Vagus die Insulinwirkung gleichsinnig unterstützt (HOUSSAY, GREMELS). Auch wir glauben, daß das Nervensystem nur eine sekundäre unterstützende Rolle bei der Insulinsekretion spielt.

Leider kann immer noch nicht im strömenden Blut das zirkulierende Insulin in geringer Menge genau und fortlaufend bestimmt werden. *Im diabetischen Organismus wird auf jeden Fall für die Stoffwechselbedürfnisse nicht genügend Insulin sezerniert*, wobei es für die gestörte Blutzuckerregulation gleichgültig bleibt, ob nun die Insulinkonzentration normal, niedrig oder sogar erhöht ist!

Neben der Bauchspeicheldrüse kommt der *Hypophyse* für die Entstehung des Diabetes die größte Bedeutung zu. Seit 1929 haben die klassischen Untersuchungen von HOUSSAY und seiner Schule die wesentlichsten Zusammenhänge klargestellt. Von entscheidender Bedeutung war die Feststellung, daß ein Pankreatektomiediabetes durch Hypophysektomie wesentlich gebessert wird, und die Stoffwechselstörungen des Diabetes nur in einer geminderten Form bestehen. Diese „HOUSSAY-Tiere“ werden auf Zufuhr von Hypophysenvorderlappenextrakt wieder stark diabetisch. Damit ist bewiesen, daß dieser Extrakt ein Faktor ist, der den Pankreasdiabetes vermehrt. Der Hypophysenvorderlappen als Gegenspieler des Pankreas verhindert demzufolge auch die Hypoglykämie und das Absinken des Glykogens beim Fasten. Die starke Empfindlichkeit der „HOUSSAY-Tiere“ gegen Hunger und reine Fettnahrung, sowie gegen Insulin beweist, daß eine der wichtigsten Funktionen des Hypophysenvorderlappenextraktes die Anregung der Gluconeogenie ist. Die Leber ist verständlicherweise für die diabetogene Wirkung absolut notwendig (CAMPOS, CURTCHET und LANARI, HOUSSAY und FOGLIA). Es ist in konsequenter Erkenntnis dieser Zusammenhänge das große Verdienst von YOUNG, durch Injektion von täglich gesteigerten Hypophysenvorderlappenextraktmengen bereits in 11 Tagen einen Dauerdiabetes erzeugt zu haben. Ein Überschuß der Hypophysenvorderlappenhormone verschlimmert stets einen bestehenden Diabetes, selbst wenn Nebenniere, Schilddrüse und Hypophyse fehlen. So kann auch Insulinresistenz auftreten, die hauptsächlich durch das Gewebe bedingt ist, wenn das diabetogene Hypophysenvorderlappenhormon im Überschuß produziert, wie bei Akromegalie und Morbus Cushing, das injizierte Insulin paralysiert und das Übergewicht der Hypophysenvorderlappenwirkung bestehenbleibt. Diese führt auch zu einer Verminderung der endokrinen Sekretion des Pankreas. Für das funktionelle Gleichgewicht zwischen Pankreas und Hypophyse spricht auch die Beobachtung KRICHESKYS, daß bei hypophysektomierten Tieren eine Volumenzunahme des Pankreasgewebes eintritt.

Die *Nebenniere* nimmt unter den innersekretorischen Drüsen insofern eine Sonderstellung ein, als die Wirkung von *Mark* und *Rinde* scharf voneinander getrennt sind.

Das Inkret des Markes, das *Adrenalin*, ist der eigentliche Antagonist des Insulins. Die hervorstechende Eigenschaft des Adrenalin ist seine intensive und sofortige Wirkung. *Es hat die Fähigkeit, ebenso schnell den Blutzucker zu erhöhen, wie Insulin ihn senkt. Wir müssen also in diesen beiden Hormonen das Antagonistenpaar sehen, das bei Notfallreaktionen sofort wirkungsbereit ist.* So verhält sich Adrenalin völlig anders als der diabetogene Hypophysenvorderlappenextrakt, dessen Wirkung viel langsamer einsetzt und sekundär zu schwerwiegenden Veränderungen im Gesamtinkretorium führen kann, sogar mit Auftreten eines Dauerdiabetes, eine Verhaltensweise, die mit Adrenalin selbst nach wochenlangen täglich durchgeführten Injektionen niemals beobachtet wurde.

Beim Ausfall der *Nebennierenrindenvirkstoffe* kommt es zu einer Hypoglykämie mit verminderter Resynthese und Speicheringfähigkeit von Glykogen. Während Insulin der Schutzstoff des Glykogens ist, der seine Bildung und seinen Bestand aufrechterhält, begünstigt Nebennierenrindenhormon, ähnlich wie Hypophysenvorderlappenhormon, die Gluconeogenie aus Eiweiß und wahrscheinlich auch aus Fett. So ist es verständlich, daß Nebennierenrindenhormonmangel wegen Bremsung der Gluconeogenie zu einer Besserung des Diabetes führt. LONG sieht in der Hypophyse die der Nebenniere übergeordnete Drüse. Eine diabetogene Wirkung kommt dem Cortin nicht zu.

Die Wirkung von *Schilddrüsen-* und *Geschlechtshormonen* auf den Kohlehydratstoffwechsel ist indirekt. Die Schilddrüse begünstigt durch Steigerung der Oxydationsvorgänge den Verbrauch von Glykogen und vermindert dessen Bildung. Der Einfluß der Sexualhormone ist noch nicht einwandfrei geklärt. Beim Diabetes wurde sowohl eine positive als auch negative Beeinflussung festgestellt. Möglicherweise tritt eine Wirkung über Hypophyse oder Nebennierenrinde ein im Sinne der Hemmung der Gluconeogenie.

Mit diesem Überblick über die Bedeutung von Leber und Muskulatur und über die wechselseitigen und sehr vielfältigen Einflüsse der innersekretorischen Drüsen auf den Kohlehydratstoffwechsel wollen wir jetzt zur Frage der Theorie des Diabetes mellitus Stellung nehmen.

Zwei Theorien stehen sich gegenüber. SEEGEN vertrat als erster die Ansicht, daß der diabetische Organismus nicht in der Lage ist, den Zucker ausreichend zu verbrennen. MINKOWSKI, VOIT und FR. v. MÜLLER nahmen die gleiche Grundstörung an. Der ungenügend verbrannte Zucker soll sich im Blut anstauen und bei Überschreitung der Nierenschwelle ausgeschieden werden. Durch den Kohlehydrathunger des Gewebes werden dann die Regulationsmechanismen, besonders die Gluconeogenie aus Eiweiß und auch aus Fett, mit den bedrohlichen Folgen der Acidose in Gang gesetzt. Wenn MINKOWSKI zur Stützung dieser *Nichtverwertungstheorie* anführte, daß das gesamte Nahrungskohlehydrat als Zucker im Harn ausgeschieden wird, so muß bedacht werden, daß die Ausscheidung von Zucker allein noch gar nichts darüber aussagt, ob nun weniger verbraucht oder mehr neu gebildet wird! Auch der niedere respiratorische Quotient und das D/N-Verhältnis sind nur unter größtem Vorbehalt als Beweis für irgendeinen intermediären Stoffwechselvorgang heranzuziehen (vgl. S. 426 u. 428), da in diesen Faktoren die verschiedensten zum Teil entgegengesetzten Komponenten wirksam sind, und ihr effektiver Wert nichts über die zusammen ablaufenden Teilreaktionen aussagen kann. *Die Nichtverwertungstheorie hat heute keine große Bedeutung mehr, da einwandfrei nachgewiesen ist, wie wir gesehen haben, daß die Zuckerverwertung beim Diabetes nicht wesentlich gestört ist.*

Im Gegensatz zu dieser Theorie hat CARL v. NOORDEN die Meinung vertreten, daß die Leber nicht mehr fähig ist, Glykogen zu speichern, da die Ver-zuckerung des Glykogens durch den Wegfall normaler Hemmungen krankhaft gesteigert ist und eine hemmungslose Zuckerneubildung dafür eintritt. NAUNYN

hatte jedoch schon früher betont, daß das Unvermögen des Organismus, Glykogen neu zu bilden (Dyszooamylie) die Ursache des Diabetes sei. v. NOORDEN hat als erster die ganzen Zusammenhänge, wie sie sich uns heute nach Jahrzehnten intensivster Forschung als weitgehend bewiesen darstellen, klar erkannt und aufgezeichnet. Wenn er schreibt: „Nicht die Polymerisation der Dextrose zu Glucogen ist gestört, sondern seine Fixation in den Zellen“ und weiter, „die krankhaft verstärkte Erregung bzw. Erregbarkeit des zuckerbildenden Apparates, die zu Überproduktion von Zucker führt, beruht auf Wegfall normaler Hemmungen, welche der Zuckerbildung aus Glucogen und Fettsäuren entgegentreten“, dann zuletzt, „die krankhafte Stärke der Reaktion ist bedingt durch krankhafte veränderte Tätigkeit funktionell verbundener Organe, vor allem des dämpfenden pankreatischen Inselsystems“, so haben wir auch heute dieser Meinung nicht viel Neues hinzuzufügen. THANNHAUSER lehnt die *Überproduktionstheorie* v. NOORDENS deshalb ab, weil die diabetische Störung nicht in einer verminderten Fixation des Glykogens, sondern in einer verminderten Bildung des Glykogens zu suchen sei! Dabei ist gerade die Fixation, d. h. die in der Leberzelle vorhandenen Glykogenmenge entscheidend, wie wir gesehen haben, und nicht der Grad der Bildung, der gar nichts über den Gehalt der Leberzelle an Glykogen aussagt. Da die Gluconeogenie aus Eiweiß und Fett heute als bewiesen gilt und das vermehrte Auftreten von Acetonkörpern zur verstärkten Gluconeogenie aus Fett gehört, ist die *Überproduktionstheorie* v. NOORDENS, zu der wir uns auch bekennen, sehr gefestigt und findet immer *allgemeinere Anerkennung*. Die Gluchämintheorie von Löwi ist heute verlassen.

Worin ist nun letzten Endes die auslösende Ursache der diabetischen Stoffwechselstörung zu suchen?

Sicher ist, daß bei jedem Diabetes Insulin ungenügend zur Wirkung kommt. Auch gibt es bei jedem Diabetes einen Hypophysenvorderlappenfaktor, da dessen Sekretion ohne Rücksicht darauf, ob sie normal oder vermehrt ist, den Diabetes verschlimmert (HOUSSAY). Ist das normale Gleichgewicht der innersekretorischen Drüsen gestört, so kann es entweder durch direkte oder indirekte Beeinflussung von einzelnen Drüsen oder Drüsengruppen zum Auftreten des Diabetes durch relativen Insulinmangel kommen.

Die Rolle des *Insulins* selbst besteht darin, in der Leber- und Muskelzelle eine bestimmte Menge von Glykogen vorrätig zu halten. Dieses körper- und organeigene polymere Kohlehydrat, das ein kompliziertes chemisches Geflecht von Phosphorsäureestern darstellt, ist durch Phosphorolyse leicht spaltbar und sofort verwendbar. Es kann vom intermediären Stoffwechsel ohne erneute Phosphorylierung direkt umgesetzt werden. Der wechselnde aber ausreichende Glykogenbestand der Leberzelle steht normalerweise unter Insulinschutz, der bei Insulinmangel verlorengelht, wodurch es zur Glykogenolyse und, dadurch ausgelöst, zu einer verstärkten Gluconeogenie mit allen Folgen kommt. Anders ist es im Hunger. Der Glykogengehalt der Leber vermindert sich durch Mangel an Nahrungskohlehydrat und das ständige Energiestoffbedürfnis des Organismus. Der Organismus geht mit seinem Energievorrat an Eiweiß und Fett bei der mit dem Glykogenschwund einsetzenden Gluconeogenie aus eigenen Reservebeständen so sparsam um, daß es im Hunger trotz ausreichender Insulinbereitstellung nicht zu einer wesentlichen Glykogenanhäufung in der Leberzelle kommt. Die Wirkung des Insulins auf die spezifischen Eigenfermente der Leber- und Muskelzelle, die auch ohne Insulin Glykogen bilden (CORI), ist heute in ihren chemischen Zusammenhängen noch nicht geklärt, da weder die chemische Struktur des Glykogens noch die Eiweißstruktur des Insulins genau bekannt ist.

B. Spezielle Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus.

Bearbeitet von

E. GRAFE.

Eine scharfe Definition der Zuckerkrankheit läßt sich nicht geben, weil eine genaue Abgrenzung gegenüber den vorher genannten Glykosurien oft unmöglich ist und auch zweifellos Übergänge vorkommen. Für praktische Zwecke, vor allem für die Therapie, empfiehlt es sich, unter Diabetes mellitus jede lang dauernde, mit Hyperglykämie und Glykosurie verbundene Störung des Kohlehydratstoffwechsels zu verstehen. In etwa 95 % der Fälle handelt es sich dabei um eine insulinäre Genese, im Restbetrage um extrainsuläre (hypophysäre, thyreogene, cerebrale usw.) Formen.

Die griechische Herkunft des Wortes Diabetes (von *διαβαίνω* = durchlaufen), beweist die Kenntnis der Krankheit schon im Altertum und ihre Beurteilung als Kachexie durch große Urinmengen (*Gallen* usw.). Die Unterteilung in eine süße (Diabetes mellitus) und nicht schmeckende Form (*D. insipidus*) scheint erst im 17. Jahrhundert vorgenommen zu sein, als THOMAS WILLIS (1674) den süßen Geschmack des Harns Zuckerkranker feststellte und damit die primitive Geschmacksdiagnose einführte.

I. Mortalität, Morbidität und Ätiologie.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß die Zuckerkrankheit immer mehr zu einer weitverbreiteten Volkskrankheit in allen Ländern geworden und immer noch weiter im Ansteigen begriffen ist. Unter den Todesursachen steht sie in Deutschland bereits an 9. Stelle, wenn man von Unfällen und Selbstmorden absieht, sogar an 7. Stelle.

Zuverlässige Zahlen liegen aus naheliegenden Gründen nur für die Mortalität vor.

Wie diese seit 1880 angestiegen sind, ergibt sich sehr eindrucksvoll aus Abb. 6 (VON LEMSER).

Die höchsten Zahlen weist gegenwärtig Amerika auf mit 22 pro 100000, in kurzem Abstand folgt Deutschland, das in den letzten Jahren (1938) bereits 20 erreicht hat, mittlere Zahlen gelten für Italien (10), sehr niedrige für Japan (4). Auffallend ist, daß die Kriegsjahre in allen Ländern, mit Ausnahme von Japan, nach hohem Anstieg vorher einen mehr oder weniger starken Knick nach unten bedingt haben, der in Preußen am stärksten (von 9,5 auf 6) ausgesprochen ist. Der Krieg hat wider Erwarten die Krankheitsentwicklung günstig beeinflußt, nachdem in den ersten Jahren eine vermehrte Mortalität einsetzte.

Sehr viel schwieriger ist die Beurteilung der Morbidität und es ist verständlich, daß die Schätzungen hier außerordentlich weit auseinandergelassen werden.

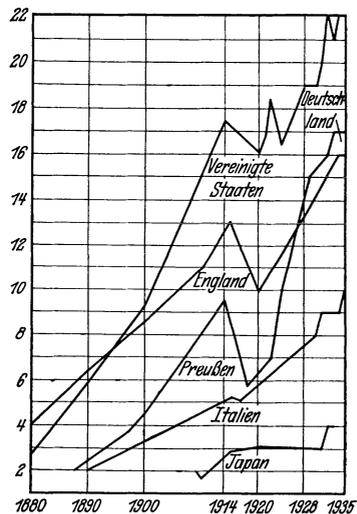


Abb. 6. Anstieg der Mortalität des Diabetes in 6 Ländern von 1880—1935, berechnet pro 100000 Einwohner.
(Nach LEMSER.)

UMBER und GOTTSTEIN berechneten 1916 für Alt-Berlin eine Zahl von 1,2–1,3⁰/₀₀, für das wohlhabende Charlottenburg 2,3⁰/₀₀. 1932 wird von UMBER die Zahl der Diabetiker in Deutschland auf 100 000–120 000 geschätzt, für 1933 von GROTE auf 136 000. DRESCHER fand in einem minderbemittelten Bezirk 1935 2,3⁰/₀₀, LEMSER 1937 3,8⁰/₀₀. Für die Gegenwart, für die in Deutschland eine sehr brauchbare Berechnung auf Grund der Lebensmittelzusatzzeugnisse möglich und auch in Aussicht genommen ist, liegen die Schätzungen zwischen 3–4⁰/₀₀. Auf Grund der Nahrungsmittelatteste haben UMBER und seine Mitarbeiter in Groß-Berlin 14153 Diabetiker erfaßt = 3,2⁰/₀₀ der Einwohner. Für den Gau Mainfranken mit 840 663 Einwohnern berechnet auf Grund der Lebensmittelzulagen-Atteste neuerdings NAGEL (Inauguraldiss. Würzburg) im Durchschnitt als Minimalzahl 1,86⁰/₀₀, darunter für die Stadtkreise 3,93⁰/₀₀ (Würzburg sogar 4,18⁰/₀₀), für die Landkreise 1,28⁰/₀₀. Umgerechnet auf Bayern würde sich eine Krankheitsziffer von 2,13⁰/₀₀, für das Reich in seinem Umfang von 1940 2,29⁰/₀₀ ergeben.

Sehr hoch und daher unwahrscheinlich ist die Zahl von GREIFF auf Grund der Untersuchungsergebnisse der Diabeteszentrale der Berliner Ortskrankenkassen mit 10⁰/₀₀ für Berlin und 5⁰/₀₀ für Deutschland! Ähnlich wie LEMSER möchte ich die Zahl der Diabetiker in Deutschland zur Zeit auf etwa 300 000 schätzen. Für Amerika kommt JOSLIN (Z) zu sehr viel höheren Hundertsätzen. Auf Grund der Berechnung, daß bei seinen Kranken auf 50 Diabetiker ein Todesfall entfällt, würden in Amerika 2¹/₂ Millionen (= 2% der Bevölkerung) an Diabetes leiden. Unter Zugrundelegung der Lebensdauer kommt er allerdings zu wesentlich niedrigeren und vielleicht richtigeren Zahlen (420 000).

Hinsichtlich eines größeren statistischen Materials für andere Länder sei auf die Zusammenstellungen von JOSLIN (Z) und LEMSER verwiesen.

Die Gründe für die in fast allen Ländern nachgewiesene Zunahme der Diabetesmortalität und Morbidität sind vielfältiger Art und werden zum Teil sehr verschieden bewertet. Sicher spielen 3 Faktoren eine Rolle, die bessere diagnostische Erfassung der Kranken, das gegenüber früher viel höhere Durchschnittsalter und die bessere und reichlichere Ernährung in den vom Diabetes am meisten betroffenen Ländern. Für Nordamerika hat EMERSON (zit. bei LEMSER) interessante Beziehungen zwischen Einkommen und Diabetessterblichkeit für die verschiedenen Teile des Landes aufgedeckt, wobei im allgemeinen die reicheren Gegenden eine höhere Mortalität aufweisen wie die ärmeren.

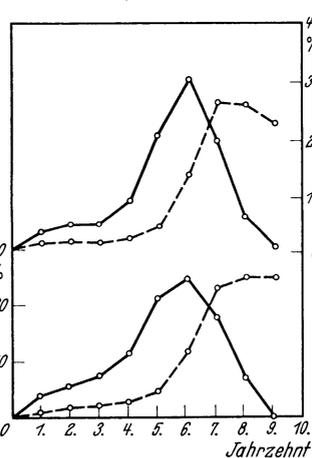


Abb. 7. Beginn der Krankheit und Todesfälle an Diabetes in den verschiedenen Lebensjahrzehnten. Ausgezogene Linien zeigen den Beginn, die unterbrochenen die Todesfälle an, die oberen Kurven gelten für Frauen, die unteren für Männer. (Nach JOSLIN).

Die Verteilung des Diabetes auf die einzelnen Lebensalter ergibt sich klar aus Abb. 7 von JOSLIN (Z), in der der Beginn der Krankheit und die Sterbeziffern getrennt für die beiden Geschlechter eingezeichnet sind. Der Gipfelpunkt ist in beiden Fällen die 2. Hälfte der 50er Jahre.

Daß die verschiedenen Rassen verschieden stark zu Diabetes neigen, ist bekannt, wobei die Rasse natürlich nicht isoliert, sondern mit ihren Lebens- und Eßgewohnheiten in die Erscheinung tritt. Die Krankheit fehlt anscheinend bei keiner Rasse, wenn auch nicht überall verlässliche Angaben vorliegen. Ausgesprochen selten ist sie in Japan und auf Cuba.

Eine ganz besondere Disposition besitzen die Juden. In dem gewaltigen Material von 27 000 Fällen von v. NOORDEN betrafen 40% Juden; bei JOSLIN waren es etwa 14% bei

Was die Verteilung der Krankheit auf die beiden Geschlechter betrifft, so divergieren hier die Angaben sehr stark. In älteren Statistiken [Lit. bei v. NOORDEN und ISAAC (Z)] findet sich stets ein Überwiegen des männlichen Geschlechts, das in der großen preußischen Statistik der Todesfälle von 1880–1920 von 62–54% gegenüber 38 bis 46% bei Frauen beträgt. Auffallend ist allerdings schon hier die abnehmende Beteiligung der Männer. Genau das Gleiche gilt für England, für das seit 1860 Zahlen vorliegen, die von 65% Männer kontinuierlich auf 49% absinken. Heute überwiegen bereits die Frauen. In dem großen Material von JOSLIN (Z) über 635 Kranke der Jahre 1908–1928 waren 46,5% Männer gegenüber 49,2% Frauen. 1934 kamen in Massachusetts auf 424 männliche Todesfälle 781 weibliche. In den Niederlanden starben nach JOSLIN (Z) sogar doppelt soviel Frauen wie Männer. GREIFF berechnet für sein großes Material der letzten Jahre 36% Männer und 64% Frauen. In kleineren Materialien überwiegen zum Teil noch die Männer. Unter unseren 1266 genau untersuchten Kranken der letzten 10 Jahre überwogen die Männer mit 56,7% gegenüber 43,5% der Frauen (JACOB).

Die Gründe für den immer mehr wachsenden Anteil des weiblichen Geschlechts an Krankheits- und Todesziffern der Zuckerkrankheit sind noch vollkommen unklar.

einer Beteiligung dieser Rasse von 1,3% zu Anfang und 3,2% in der 2. Hälfte der 30er Jahre an der Gesamtbewohnerschaft der Vereinigten Staaten. 1910 handelte es sich in Berlin bei gestorbenen Juden in 9% um Diabetes gegenüber 2% bei den Nichtjuden. Die Zahl der Diabetiker wird bei den Juden nach LENZ 6mal so hoch angegeben wie bei Nichtjuden. Dieses Zahlenmaterial ist so erdrückend, daß demgegenüber die merkwürdige Feststellung von UMBER, daß jetzt im Kriege in Berlin unter 82788 Rassejuden nur $3,5\frac{5}{100}$ Diabetiker gegenüber einem Durchschnitt von $3,2\frac{0}{100}$ in den letzten Jahren vorhanden sind, nicht ins Gewicht fällt. Hier dürften wohl gerade bei Juden Schwierigkeiten und Unsicherheiten in der statistischen Erfassung vorliegen.

Unter den ätiologischen Faktoren spielt, wie heute wohl mit Sicherheit festgestellt werden kann, der Erbfaktor die maßgebende Rolle, d. h. die Frage, ob der Betreffende einen normalen gesunden und leistungsfähigen Inselapparat mit auf die Welt bringt oder nicht (sehr eingehende zusammenfassende Darstellung bei E. HANHART). Je sorgfältiger die Familienanamnesen aufgenommen werden, um so höher wächst der Prozentsatz festgestellter Vererbung. Während die älteren Zahlen sich noch um 20% bewegen [vgl. z. B. SCHMITZ (1874), v. NOORDEN (Z) u. a.], liegen sie heute meist zwischen 20 und 30%, bei CAMMIDGE und GROTE sind es sogar 39—40%. Bei ausgewählten Familien gehobener Stände mit guter Verwandtschaftskenntnis gehen die Werte sogar bis 45% (SECKEL) und 55% in die Höhe. Gleichwohl gibt es auch hier bemerkenswerte Ausnahmen. So ist mir eine adlige Familie bekannt, in der ohne nachweisbare Belastung in der gut übersehbaren Familie sämtliche 3 Söhne an schwerem Diabetes mellitus erkrankten, davon 2 in Kombination mit Tuberkulose. Es handelte sich um Kriegskinder des 1. Weltkrieges.

Nimmt man die Belastung mit den beiden anderen großen Stoffwechselkrankheiten Fettsucht und Gicht hinzu, so steigt der Prozentsatz noch weiter an, erst recht ist das der Fall, wenn noch andere innersekretorische Störungen wie Basedow, Hypophysen- und Keimdrüsenenerkrankungen mit einbezogen werden.

Die Wahrscheinlichkeit, daß ein Kind aus einseitig mit Diabetes belasteter Familie die Krankheit bekommt, beträgt in einem allerdings nicht sehr großen Material von STEINER 22,2% gegenüber 1,14% bei nichtbelasteten Eltern. Unter den Blutverwandten der Diabetiker von JOSLIN und seinen Mitarbeitern fanden sich 6% manifeste Diabetiker gegenüber 0,6% in der gesunden Bevölkerung.

Besonders wichtig für die Beurteilung des Erbfaktors sind die Ergebnisse der Zwillingsforschung (UMBER, STEINER, LEMSER, THEN BERGH u. a., erschöpfende Literatur bei HANHART). Über ein besonders großes Material von 147 Paaren, darunter 46 eineiige Zwillinge, verfügt THEN BERGH (unter RÜDIN). Hier zeigte sich bei den besonders beweiskräftigen eineiigen Paaren, daß jenseits des 43. Lebensjahres stets beide Partner entweder manifest erkranken (unter 26 Fällen 15mal) oder nach den Kohlehydratbelastungsproben einen latenten Diabetes hatten. In der Jugend verhält sich die große Mehrzahl diskordant, d. h. es erkrankt nur ein Partner, nur bei besonders schweren jugendlichen Fällen war Konkordanz vorhanden. HANHART zieht aus dem ganzen von ihm über Zwillingsforschung bei Diabetes gesichtetem Material des Schrifttums den Schluß, daß die eineiigen Zwillinge mindestens 3mal häufiger konkordant als diskordant sind, während bei zweieiigen Zwillingen 4mal häufiger Diskordanz als Konkordanz besteht. Bei HANHART finden sich auch zahlreiche Sippen tafeln, auf die hier nicht eingegangen werden kann.

Während somit die Erblichkeit der Erkrankung über jeden Zweifel erhaben ist, gehen die Ansichten über die Art der Vererbung noch auseinander. Nach der bisherigen Familienforschung scheint sowohl eine recessive wie eine dominante Vererbung vorzukommen, und zwar scheint die erstere Form zu überwiegen [vgl. z. B. JOSLIN und Mitarbeiter (Z), HANHART], vor allem bei den meisten schweren jugendlichen Fällen. Die Annahme von CAMMIDGE, daß für den Typus das Lebensalter bei dem Auftreten der ersten Erscheinungen maß-

gebend sei (vor 40 Jahren recessiv, später dominant) trifft sicher zum Teil zu, aber es besteht keine Gesetzmäßigkeit. Leider liegen bisher nur wenig Sippen- tafeln vor bei Abkömmlingen aus Ehen, in denen beide Eltern an Diabetes leiden. WHITE und PINCUS (unter JOSLIN) fanden in ihrem großen Material, das sich auch auf den latenten Diabetes bezieht, eine starke Annäherung an die MENDELSchen Zahlen für recessive Vererbung.

Mit der Feststellung der Vererbung als dem entscheidenden ätiologischen Faktor sind alle anderen Momente in die 2. Linie gerückt. Ihnen kommt wahrscheinlich nur die Bedeutung als auslösende Ursachen zu, die aber keineswegs unterschätzt werden dürfen, da sie oft für den Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung, manchmal für das Auftreten überhaupt und vielleicht auch für die Schwere von entscheidender Bedeutung sind. Das ergibt sich ohne weiteres aus der weiten Verbreitung des latenten, nur mit besonderen Belastungsproben erkennbaren Diabetes in belasteten Familien. Es ist sehr zweifelhaft, ob eine exogene Ursache imstande ist, bei einem von Haus aus gesunden Inselapparat einen Diabetes hervorzurufen. Nur bei schweren, besonders gearteten Traumen bestehen vereinzelt wohl Ausnahmen.

Die Zahl der auslösenden ätiologischen Faktoren ist außerordentlich groß, nur die wichtigsten seien hier genannt wie Ernährungsschäden, Infekte, Traumata und Gefäßkrankheiten, Leber- und andere innersekretorische Erkrankungen.

Die Bemühungen, die Zunahme des Diabetes und damit diesen selbst auf **Ernährungsfaktoren** zurückzuführen, liegt nahe. Es sind sowohl Beziehungen zum Kohlehydrat- wie zum Fettverzehr angenommen worden. Hinsichtlich der Kohlehydrate hat ULLMANN interessante Zusammenstellungen gemacht, aber die auf eine weit breitere und zuverlässigere Basis gestellten Resultate von JOSLIN (Z) sprechen gegen solche Beziehungen. Vor allem gilt das für Amerika, das Land, in dem der Diabetes am meisten zugenommen hat, denn der Zucker- verbrauch ist hier ziemlich konstant geblieben. Für eine Bedeutung des Fettes ist vor allem HIMSWORTH eingetreten. Der Fettverzehr ist zweifellos bei fast allen Kulturvölkern im Laufe der letzten 2—3 Dezennien erheblich angestiegen, im Durchschnitt um etwa 40%. Das gilt aber auch für solche Länder, in denen die Zuckerkrankheit nicht zugenommen hat. Eher ist schon die Überernährung von Bedeutung, vor allem gilt das für die daraus entstandene Fettsucht. In dem großen Krankengut von JOSLIN waren 78,5% der Männer und 83,3% der Frauen übergewichtig. Nach den schönen experimentellen Untersuchungen von ALLEN kann es keinem Zweifel unterliegen, daß die Verarbeitung des Fettes eine Mehrbelastung des Inselapparates mit sich bringt. So konnte ALLEN bei Hunden mit SANDMEYERSchem Diabetes (Pankreasrest von $\frac{1}{10}$ — $\frac{1}{20}$ der ursprünglichen Drüse) durch systematische Überernährung einen echten Diabetes herbeiführen. Auch die oft beobachtete Tatsache, daß es bei Diabetikern ein kritisches Gewicht gibt, d. h. ein Gewicht, oberhalb dessen ein latenter Diabetes manifest wird, spricht in dem gleichen Sinne. Daher gilt seit NAUNYN als ein Hauptgesichts- punkt der Behandlung, jede Überernährung zu vermeiden, es sei denn, daß ein schlechter Ernährungszustand korrigiert werden muß.

Die Rolle von **Infektionen** als auslösende Ursache des Diabetes wird sehr verschieden beurteilt. Während z. B. JOSLIN und UMBER vor allem bei Kindern ihnen nur eine untergeordnete Bedeutung beilegen, fanden andere wie JOHN, BARACH, BERTRAM usw. einen hohen Prozentsatz. Letzteres gilt auch für unsere eigenen Beobachtungen, vor allem, wenn man Infektionen der Gallenwege mit einbezieht. Wenn diese auch nicht die große Bedeutung besitzen wie sie KATSCHE und vor allem sein Schüler WÖHRMANN (vgl. S. 507) angeben, so kann es doch in unserem eigenen Material keinem Zweifel unterliegen, daß Gallensteine oder Gallenblasenerkrankungen in der Anamnese von Diabetikern viel häufiger

verzeichnet werden als bei Kranken anderer Art. Tatsächlich wäre es auch außerordentlich schwer zu verstehen, wenn Infektionen, die bei Zuckerkranken oft so deletär wirken und fast immer wenigstens vorübergehend eine verschlimmernde Rolle spielen, bei der ersten Auslösung der Krankheit keine Bedeutung haben sollten. Schon bei Nichtdiabetikern wird unter dem Einfluß von Infekten der Kohlehydrathaushalt öfter in Mitleidenschaft gezogen, wie erhöhte Staubeffekte, Hyperglykämien und Glykosurien zeigen. Ich verfüge über mehrere Beobachtungen, in denen selbst bei geringfügigen Infektionen wie Schnupfen, Angina usw. ein latenter Diabetes immer wieder vorübergehend für einige Wochen manifest wurde, bis er schließlich in einen Dauerzustand überging.

Sehr umstritten ist die Rolle des Traumas bei der Entstehung des D. m. THOMSEN hat dieser Frage vor einigen Jahren eine größere monographische Studie mit zahlreichen eigenen Untersuchungen gewidmet (vgl. auch die Zusammenstellung von MEYTHALER und JACOBI und die eingehende Diskussion bei VEIL und STURM). Obwohl die Diskussionen immer noch in Fluß sind und sicherlich durch den gegenwärtigen Krieg wieder neue Belebung erfahren werden, läßt sich doch meines Erachtens zusammenfassend folgendes (vgl. GRAFE) sagen.

Die Rolle dieses Faktors ist im allgemeinen sicher außerordentlich gering. Das zeigen vor allem die Kriegserfahrungen (Zusammenfassendes bei GRAFE). Nach dem ausgezeichneten Bericht des Medical Departement of the United States army in the Worldwar wurden bei der amerikanischen Armee, also aus dem Land mit der größten Zunahme der Krankheit, im Weltkrieg nur 718 Fälle = 0,17‰ der Gesamtkrankenzugänge registriert. STRAUSS hat in seinem Beitrag zum SCHJERNINGSchen Handbuch 1525 Kranke des deutschen Heeres, die aber nur einen Teilbetrag der unbekanntenen Gesamtzahl ausmachten, zusammengestellt. GOTTSTEIN und UMBER verglichen die Zahlen eines großen Reserve-lazarettts mit der Charlottenburger Zivilbevölkerung und fanden, daß bei letzterer die Zahlen fast doppelt so hoch waren (2,3:1,2%) wie bei den Kriegern. Ein so kleines Material gestattet natürlich keine Schlüsse und ist in seinen Resultaten ohne weiteres verständlich, zumal wenn man bedenkt, daß das Heer die jugendliche, körperliche und seelische Elite des Volkes enthält, die Zivilbevölkerung aber die Untauglichen und vor allem gerade die Altersklassen, in denen der Diabetes gehäuft vorkommt.

Trotzdem kann kein Zweifel bestehen, daß die ungeheuren körperlichen und seelischen Traumata des 1. Weltkrieges keine nachweisbare Zunahme der Zuckerkrankheit gebracht haben. v. NOORDEN (Z) nimmt an, daß die weitaus größte Zahl der im Kriege erkrankten Zuckerleidenden schon als verkappte Zukunftsdiabetiker ins Feld zogen und daß der Ausbruch der Krankheit durch die Kriegseinwirkungen nur beschleunigt wurde. Er lehnt daraufhin den neurogenen bzw. traumatischen Diabetes überhaupt ab. Auf einem ähnlichen Standpunkt, wenn auch nicht so radikal, stehen UMBER, JOSLIN (Z), MARCEL LABBÉ, GROTE u. a. (Lit. bei JACOBI und MEYTHALER). Die Skepsis geht aber bei keinem dieser Autoren so weit, daß sie a limine und absolut für jeden Fall eine traumatische Genese ausschließen. Für einen Fall sind die sogar fast alle geneigt, eine Ausnahme gelten zu lassen, nämlich für den an ein schweres Pankreustrauma sich anschließenden Diabetes. Es wird nur betont, daß es sich dabei um allergrößte Raritäten handelt. Ich verfüge immerhin über 3, wie mir scheint beweisende Beobachtungen, von denen 2 kurz skizziert seien.

57jähriger, mit Diabetes angeblich nicht belasteter, früher zuckerfreier Mann erleidet schweren Autounfall, bei dem er mit voller Wucht mit dem Bauch auf das Steuerrad geworfen wurde. Der dabei auftretende Schmerz wird zunächst als Gallensteinanfall aufgefaßt, an dem der Kranke häufiger litt. 2 Tage später schwerer komatöser Zustand mit Acidose, 4,7% Zucker, 0,500% Blutzucker. Nach 160 E. Insulin wieder bei Bewußtsein mit 0,084% Blutzucker. Am folgenden Tage allgemeiner Kräfteverfall und Tod.

Bei der Autopsie schwere Apoplexie und blutige Infarzierung des gesamten Pankreas, diffuse Peritonitis, Milzvenenthrombose. (Näheres bei STEFFENS.)

Im 2. Falle handelte es sich um eine schwere Schußverletzung des Pankreas mit jahrelanger eiternder Pankreasfistel. Dabei Auftreten eines schweren Diabetes, der den Schluß der Fistel noch ein Jahr überdauerte, dann aber ausheilte.

In dem letzteren Falle, der keine erbliche Belastung aufwies, dürfte es sich wohl um einen von Haus aus gesunden Inselapparat gehandelt haben, da die Krankheit nach Ausheilung der Pankreasschädigung wieder völlig verschwand. Diese Beobachtung (weitere, wenig beweiskräftigere bei STERN, MEYTHALER, JACOBI, VEIL u. a.) zeigen, daß für die Entstehung der Krankheit nur ein sehr schweres Trauma, verbunden vielleicht mit einer Infektion, maßgebend ist.

Viel mehr umstritten ist die Frage, wie weit ein Schädeltrauma Veranlassung geben kann. Durch den Nachweis von STRIECK, daß sich durch feine Zwischenhirnstiche beim Hunde ein echter Diabetes auslösen läßt, ist diese Frage prinzipiell im positiven Sinne entschieden. Wenn auch nicht bezweifelt werden kann, daß die sehr häufigen Glykosurien nach Gehirntrauma (vgl. z. B. GISSEL) fast immer transitorischer Natur sind, so gibt es auch beim Menschen ganz seltene Beobachtungen, in denen ein traumatischer Diabetes entstehen kann, wie folgende eigene Beobachtung (genaue Beschreibung von KRETSCHMER-Halberstadt) zeigt:

Bei einem 42jährigen Brauereidirektor, belastet mit Altersdiabetes väterlicherseits, schwerer Sturz auf den Hinterkopf mit Commotio und Contusio cerebri, wahrscheinlich Schädelbasisfraktur, Sehnervenatrophie, Innenohrschwerhörigkeit, epileptiformen Anfällen, Potenzverlust und allgemeinem Rückgang der körperlichen und seelischen Leistungsfähigkeit. Vor und direkt nach dem Unfall kein Zucker im Urin. Einige Wochen später Entwicklung eines sehr schweren, insulinresistenten, anscheinend hypophysären Diabetes. Unfallfolge nach Begutachtung durch 15 Kliniken der verschiedensten Fächer mit wechselnder Beurteilung schließlich gerichtlich anerkannt.

Auch hier handelte es sich um ein sehr schweres Trauma, wahrscheinlich vor allem der Hypophyse.

Für einen Diabetes, der sich an schwere, nicht zu Infektionen führende Traumata, die weder den Bauch noch den Schädel getroffen haben, anschließt, dürfte ein Kausalzusammenhang meines Erachtens im Gegensatz z. B. zu VEIL wohl stets abzulehnen sein.

Am schwierigsten liegt die Frage hinsichtlich einer *psychogenen Entstehung* der Krankheit, wobei natürlich nur ganz schwere psychische Insulte in Frage kommen. Daß solche einen bereits vorhandenen Diabetes häufig vorübergehend, vereinzelt aber auch dauernd verschlimmern können, ist bekannt und damit ist ohne weiteres auch die Möglichkeit gegeben, daß ein latenter Diabetes auf diese Weise manifest werden kann. In der Literatur gibt es einige Beobachtungen, die so sehr für die auslösende Rolle eines schweren psychischen Traumas sprechen, daß hier Kausalzusammenhänge sich unabweisbar aufdrängen. Das gilt meines Erachtens vor allem für eine Beobachtung von UMBER (zit. bei STERN) von einem russischen Rechtsanwalt, der wegen angeblich antibolschewistischer Umtriebe mit seinem Bruder in begründeter Todesangst im Gefängnis saß und nicht schlafen durfte, um nicht ermordet zu werden. Als dann der mitgefangene Bruder im Schlaf erschossen wurde, setzten bei dem Rechtsanwalt schlagartig die Symptome eines schweren Diabetes ein. Gewiß lag hier ein minderwertiges Pankreas vor, aber erst die furchtbare, lang dauernde Todesangst hat den Diabetes zur Auslösung gebracht.

In allen solchen Fällen sind immer 2 Fragen zu unterscheiden, diejenige des echten kausalen Zusammenhanges und die der Entschädigungspflicht (vgl. dazu REINWEIN). So sehr man sich meist auf den Standpunkt stellen kann, daß in der Regel ein kongenital minderwertiges Pankreas vorgelegen hat, so sehr muß doch oft die Frage der Entschädigung bejaht werden, da ohne das Trauma ein

vielleicht latent vorhandener Diabetes zu der Zeit noch nicht oder überhaupt nicht manifest geworden wäre. Für die Annahme solcher Zusammenhänge verlangt die heutige noch gültige Rechtsprechung 3 Voraussetzungen:

1. daß keine Tatsachen vorliegen, die für das Bestehen einer diabetischen Stoffwechselstörung vor dem Unfall sprechen.

2. daß die Spanne zwischen Unfall und ersten klinischen Erscheinungen der Krankheit kurz ist (maximal $\frac{1}{2}$ Jahr).

3. daß das Trauma, vor allem wenn es sich um ein seelisches handelt, besonders schwerer Natur war.

Die Entscheidung der Reichsversicherungsanstalt vom 7. Oktober 1928 (8a 4991/27/5), daß Diabetes nur dann Unfallfolge ist, wenn der Unfall zu einer unmittelbaren Verletzung der Bauchspeicheldrüse geführt hat, ist heute nicht mehr haltbar. W. H. VELL hat das schon 1930 betont (vgl. auch Kommentar zum Reichsversorgungsgesetz von K. ARENDTS).

Gefäßerkrankungen sind wohl nur selten Ursache eines Diabetes. In Betracht käme hier wohl praktisch nur die Arteriosklerose. Tatsächlich findet man bei Altersdiabetikern autoptisch manchmal eine schwere Sklerose der Pankreasarterien. Dasselbe kommt aber auch bei Nichtdiabetikern vor, so daß den Gefäßschädigungen nur eine auslösende Rolle bei einem von Haus aus minderwertigen Inselapparat zukommt.

Bei der außerordentlichen Bedeutung der Leber für den Kohlehydrathaushalt sollte man annehmen, daß Leberparenchymerkrankungen häufiger zu einem Diabetes führen müßten.

Tatsächlich ist aber das Gegenteil der Fall. Wohl kommen da Glykosurien vor, aber nur äußerst selten ein echter Diabetes. Die Hämochromatose der Leber (Bronce-Diabetes) führt nur dann zu einem Diabetes, wenn gleichzeitig auch eine Pankreasirrhose vorliegt. (Näheres über diese Fragen S. 506.)

Schließlich noch ein Wort über den sog. konjugalen Diabetes. R. SCHMITZ fand unter seinen 2320 Diabetikern 20 Fälle, in denen der eine vollkommen gesunde unbelastete Partner, meist die Frau, nach längerer Ehe auch an Diabetes erkrankte. Er warf bei dieser Gelegenheit die Frage auf, ob nicht eine Übertragung von Mensch zu Mensch bei der Zuckerkrankheit möglich sei. Richtig ist (Lit. bei v. NOORDEN und ISAAC), daß in etwa 1% der diabetischen Ehen auch der vorher gesunde Partner erkrankt. Nach unserer heutigen Auffassung vom Wesen der Krankheit kann aber keine Rede davon sein, daß hier etwa eine Ansteckung vorliegt. JOSLIN dürfte wohl recht haben mit seiner Annahme, daß in solchen Fällen gemeinsame üppige Lebensweise und Fettleibigkeit die entscheidende Rolle spielen. Die konjugale Diabetes hat heute keine Daseinsberechtigung mehr und sollte, um Irreführungen zu vermeiden, aus der Literatur verschwinden.

II. Pathologisch-anatomische Befunde.

CAWLEY (1788) scheint der erste gewesen zu sein, der beim D. m. gröbere Veränderungen der Bauchspeicheldrüse feststellte und sie ätiologisch zur Krankheit in Beziehung brachte. Diese und vereinzelte spätere Angaben gerieten aber in Vergessenheit, bis etwa ein Jahrhundert später (1889) MERING und MIN-KOWSKI durch die geniale Entdeckung des Pankreasdiabetes beim Hunde die Aufmerksamkeit der Pathologen wieder auf die Bauchspeicheldrüse beim Menschen lenkten. Den weiteren großen Fortschritt brachten dann die Untersuchungen von OPIE (1900), der die Krankheit als erster in die LANGERHANSschen Inseln lokalisierte. Diese bestehen aus 2 Zellarten, die sog. α -Zellen, den acidophile Granula enthalten und in ihrer Funktion noch heute unbekannt sind, und

den sog. β -Zellen, den Produzenten des Insulins. Meist wird angenommen, daß der Inselapparat aus dem Epithel der Drüsengänge durch Sprossung und sekundäre Abschnürung entsteht, doch wird auch die Meinung vertreten (vgl. z. B. OTANI), daß der innersekretorische Apparat aus den Drüsenacini für die äußere Sekretion sich ableitet.

Der Inselapparat macht nur etwa 2—3% des Gesamtgewichtes des Pankreas aus.

Pathologische Befunde in der Drüse werden beim D. m. nicht mit der Häufigkeit gefunden, wie man sie nach der sichergestellten Natur der Krankheit erwarten sollte, wobei es dahingestellt bleiben muß, ob es auch funktionelle Störungen des Inselapparates (SOBOLEW) gibt oder die Methodik der Untersuchung noch nicht so fein ausgebildet ist, daß auch feine Veränderungen immer sicher gefaßt werden können. Makroskopisch fehlen manchmal überhaupt sichere Abweichungen von der Norm, oft werden Atrophien, Cirrhosen, Verfettungen usw. gefunden. Wägungen sind sehr problematisch, da einmal die normalen Gewichte sehr stark schwanken und dann besondere Faktoren wie Unterernährung und Austrocknung bzw. das Gegenteil das Gewicht entscheidend beeinflussen können. Entscheidend sind daher die mikroskopischen Befunde. Diese beziehen sich einerseits auf die Zahl der Inselemente, andererseits vor allem auf die qualitative Beschaffenheit.

Nach CLARK schwankt die Zahl der Inseln im normalen Pankreas des Menschen in den weiten Grenzen von 250000—1750000. Die höchsten Werte werden im jugendlichen Organismus und hier im Schwanzteil gefunden.

Beim D. m. kann die Zahl der Inseln erheblich vermindert sein, vor allem bei der jugendlichen Form. HEIBERG fand sogar einen Parallelismus zwischen Inselreduktion und Schwere der Erkrankung. CONROY zählte in vergleichenden Schnittserien von 12 normalen und 12 diabetischen Bauchspeicheldrüsen, bezogen auf den gleichen Schnittflächeninhalt, im ersten Falle 184, beim Diabetiker 74 Inseln.

Viel wichtiger sind die qualitativen Veränderungen. Diese bestehen vor allem in hyaliner (OPIE) oder fibröser Degeneration, an die sich dann im fortgeschrittenen Stadium die hydropische Degeneration und Vakuolisierung mit totalem Zerfall (WEICHELBAUM, ALLEN) anschließt. Das schrittweise Eintreten der Veränderungen konnte ALLEN sehr gut bei seinen partiell pankreatektomierten Hunden mit folgender Kohlehydratüberernährung verfolgen. Sowohl beim experimentellen Pankreasdiabetes wie beim menschlichen Diabetes können auch Mitosen und Zellneubildungen als Regenerationserscheinungen auftreten (ALLEN).

Sehr interessant und vielleicht bedeutungsvoll sind die neuen Untersuchungen von FERNER über die Darstellung der α -Zellen mit modernen Silbermethoden. Sie sollen ein Gradmesser für die Inaktivität der Insulinproduktion sein, da sie beim Diabetes sehr stark vermehrt sind. Vorläufig ist das Material noch viel zu klein, um zuverlässige diagnostische Schlüsse zu gestatten.

Außerordentlich stark weichen die Angaben über die Häufigkeit pathologischer Befunde am Inselapparat voneinander ab. Die besten Kenner der Materie wie OPIE, HANSEMANN, MARCHAND, WEICHELBAUM, HERXHEIMER, ALLEN, HEIBERG u. a. geben sehr hohe Zahlen an, die bei WEICHELBAUM und ALLEN an 100% heranreichen, während neuere Untersucher wie WARREN (295 Fälle) sie weit seltener fanden. Die großen Differenzen mögen mit der oft sehr großen Feinheit der Veränderungen und der Schwierigkeit ihrer Beurteilung zusammenhängen. Jedenfalls besteht keinerlei Recht, etwa auf Grund negativer Befunde die insulinäre Genese des Diabetes mell. im Einzelfalle abzulehnen. Dies ist nur auf Grund klinischer Untersuchungen möglich. Von sonstigen Pankreas-

veränderungen bei Diabetikern seien akute und chronische echte Entzündungen der Drüse oder ausgedehnte Steinbildungen in den Gängen erwähnt.

Geradezu pathognomisch für Diabetes ist sehr oft das anatomische Verhalten der Nieren, das sich makroskopisch in einer leichten Vergrößerung und Gelbfärbung, mikroskopisch in starker Glykogenspeicherung besonders in den Epithelien der Übergangsstücke äußert. Hinsichtlich weiterer Veränderungen sei auf S. 524ff. verwiesen.

Leberveränderungen sind außerordentlich selten. Eine Ausnahme hiervon macht nur der sog. Broncediabetes, der makroskopisch durch eine ausgesprochene Pigmentation (Hämachromatose) der Abdominalorgane und meist auch der Haut, mit Milztumor, mikroskopisch durch Leber- und Pankreaszirrhose charakterisiert ist, wobei diese Prozesse einander koordiniert sind. Das gleiche Krankheitsbild kann auch ohne Diabetes sich entwickeln, vor allem in den Anfangsstadien.

III. Einteilung und klinische Verlaufsformen des Diabetes mellitus.

Obwohl man sich in Indien angeblich schon seit dem 6. Jahrhundert vor Chr. um eine Klassifizierung des D. m. bemüht hat, gibt es auch heute noch keine Einteilung, die wirklich befriedigt. Meist geschieht diese nach dem Schweregrad der Erkrankung, der für die Gesamtbeurteilung ja am wichtigsten ist.

Als Hauptorientierungspunkt wird gewöhnlich das Verhalten der einen oder anderen wichtigsten pathologischen Veränderungen wie Glykosurie, Ketonurie, Blutzuckerspiegel und Eiweißumsatz genommen. Folgende früher weitverbreitete Einteilung ist zwar scharf definiert, dehnt aber den Bereich der leichten Fälle viel zu weit aus: leicht ist die Form, bei der eine mehr oder weniger hohe Kh-Toleranz besteht, mittelschwer diejenige, bei der nur bei völliger Kohlehydratentziehung die Glykosurie verschwindet und schwer diejenige, bei der auch dann noch keine Zuckerfreiheit zu erreichen ist. Schwere Fälle in diesem Sinne gibt es heute nur noch wenig, wie es überhaupt unbestreitbar ist, daß die Krankheit im ganzen mit ihrer gewaltigen Zunahme einen weit leichteren Charakter angenommen hat wie früher. PETREN (Z) hat den Blutzucker als Maßstab genommen und betrachtete jeden Kranken mit einem höheren Wert als 0,2% als schwer. Dieses Kriterium ist wenig brauchbar, da oft Kranke mit später sehr guter Toleranz zu Beginn der Behandlung bei gewöhnlicher Kost sehr hohe Werte aufweisen können. Eher wäre es schon möglich, solche Fälle als schwer zu bezeichnen, bei denen es auch bei energischster Behandlung unter Einschluß von Insulin nicht gelingt, den Blutzucker auf Werte unter 0,2% herunterzudrücken. Auch in diesem Falle würde es dann nur relativ wenige schwere Diabetiker geben.

Ebenso unbefriedigend ist die Ketonurie als Indikator. So zweifellos Kranke mit einer sehr starken, hartnäckigen Ketonurie als schwer zu betrachten sind, so schwierig ist die Grenze nach unten zu ziehen, da das Auftreten von Ketonkörpern, abgesehen von einer gewissen individuellen Disposition, die schon beim normalen Menschen z. B. gegenüber Hungerkuren in die Erscheinung tritt, weitgehend von der Kh-Menge der Nahrung und der Raschheit ihrer Verminderung abhängt.

BERTRAM (Z) orientiert die Ketonurie an einer Standardkost mit 100 g Kh und betrachtet als leichte Fälle solche, die dabei keine Ketonurie aufweisen, als mittelschwere solche, mit denen durch Insulin die Ketonurie zum Verschwinden gebracht werden kann und als schwere solche, die nicht einmal mit

Insulin acetonfrei werden. Auch in diesem Falle würde die Zahl der schweren Diabetiker sehr zusammenschumpfen, nach unseren Erfahrungen sogar fast 0 sein.

Dasselbe gilt für die Klassifizierung von MARCEL LABBÉ (Z), der die Entstehung von Zucker aus Eiweiß als Test nimmt und als schwere Fälle nur solche bezeichnet, in denen diese schwere Stoffwechselstörung vorliegt. Wie selten begegnet man aber heute noch solchen Kranken.

Besondere Wege der Einteilung ist die französische Klinik seit LANCERAUX (1877) und LAPIÈRE gegangen. Diese Kliniker unterschieden, ähnlich wie übrigens schon die alten indischen Ärzte, einen diabète maigre (pancreatique) als akute schwere Form und einen mit der Fettsucht in Zusammenhang stehenden diabète gras als chronische leichte Form RATHERY (Z), CHABANNIER (Z) u. a., zum Teil auch LABBÉ (Z) haben das übernommen.

Mit dieser Klassifizierung sind zweifellos zwei Haupttypen erfaßt, aber die Schwere des Diabetes ist keine Funktion des Körpergewichts und es gibt ebenso oft magere Diabetiker mit gutartigem Verlauf der Krankheit wie fettsüchtige mit schwerer Stoffwechselstörung.

Von anderer Seite ist die Hypertonie als Einteilungsprinzip genommen. Schon FALTA sprach von einem hypertonischen Diabetes, später haben dann vor allem R. SCHMIDT und seine Schule einen sthenischen Überdruckdiabetes mit günstiger Prognose in höherem Alter und einen asthenischen Unterdruckdiabetes in der Kindheit mit schlechterer Prognose unterschieden. Ähnliche Einteilungen haben auch KYLIN, WIECHMANN u. a. vorgeschlagen.

Auch hier handelt es sich zweifellos um 2 gut umrissene Typen, die existieren, aber wenn man vom Lebensalter beim Einsetzen der Krankheit absieht, das zweifellos von prognostischer Bedeutung ist, so läßt sich die Mehrzahl der Kranken in diese beiden Kategorien nicht unterbringen.

FALTA nimmt die Insulinempfindlichkeit bzw. das Glucoseäquivalent, d. h. die Menge Insulin, die zur Beseitigung von 1 g Harnzucker notwendig ist, als Maßstab der Einteilung. Das letztere schwankt in außerordentlich weiten Grenzen zwischen 5,0 und 0,14, womit noch nicht einmal die möglichen Grenzwerte angegeben sind. Durchschnittswert ist etwa 1,0. Unter 362, genau in dieser Richtung untersuchten Fällen waren 34,2% insulinempfindlich, 51,4% insulinresistent, 14,4% betrafen Mittelformen. Das Einteilungsprinzip ist klar, wenn auch im Einzelfalle etwas mühsam durchzuführen. Es fragt sich nur, ob für die Charakterisierung der Krankheit damit sehr viel gewonnen ist.

Zweifellos gilt das für die Feststellung gegenregulatorischer Faktoren (vor allem Nebenniere und Hypophyse), aber, wie FALTA selbst angibt, weit weniger hinsichtlich der Beurteilung der Schwere der Erkrankung, auf die es doch vor allem ankommt. Im allgemeinen sind die insulinempfindlichen Fälle, die hauptsächlich das jugendliche Alter betreffen, die schwereren, aber es gibt hier viele Ausnahmen. Außerdem ist Insulinresistenz genetisch etwas sehr Verschiedenes (vgl. S. 589).

Zweifellos ist das Insulin der beste, natürlichste und allein kausale Gradmesser für die Beurteilung der Schwere der Erkrankung. Darum habe ich [GRAFE (Z)] vorgeschlagen, die Insulinbedürftigkeit als den Gradmesser zu nehmen. Leicht sind solche Fälle, in denen Insulin nicht erforderlich ist, mittelschwer diejenigen, in denen man mit kleinen Mengen bis zu 1 E pro Kilogramm auskommt, schwere, bei denen höhere notwendig sind; in den schwersten Fällen ist auch mit Insulin keine Normalisierung des Kh-Stoffwechsels zu erzielen. Dabei ist es allerdings notwendig, diesen Maßstab an eine bestimmte Kost anzulegen, da der Insulinbedarf weitgehend von der Höhe des Kh-Gehaltes der Kost abhängig ist. Ich ging dabei von einer ausreichenden Standardkost mit 100 g Kh aus, weil das etwa dem praktischen Minimalbedarf der Zuckerkranken entspricht, unter den man allgemeinen nicht heruntergehen sollte. Über die Wahl dieser Kost läßt sich im

natürlich streiten. Wird sie anders getroffen, so verschiebt sich natürlich die Grenze zwischen leichten und mittelschweren Fällen. Objektive Beurteilungen sind also nur möglich, wenn sämtliche Beurteiler den gleichen Maßstab anlegen, wozu natürlich niemand gezwungen werden kann. Jetzt im Kriege mit seinen für den Zuckerkranken besonders ungünstigen Ernährungsverhältnissen fragt es sich ganz besonders, ob die Standardkost mit nur 100 g Kh auch durchführbar ist. Meist dürfte das nicht der Fall sein. Tatsächlich sind wir gezwungen, die allermeisten Kranken auf mindestens 150—200 g Kh pro die einzustellen, womit natürlich die Insulinbedürftigkeit wächst.

Angesichts dieser Relativität des Maßstabes kann natürlich nicht die Rede davon sein, daß hier etwa ein ideales, objektiv und allgemein gültiges Einteilungsprinzip vorliegt.

Es hat immerhin den Vorteil der Einfachheit der Prüfung und der kausalen Betrachtungsweise für sich und ist daher praktisch brauchbar.

1. Unkomplizierte Verlaufsarten.

Die Zuckerkrankheit ist im allgemeinen ein chronisches Leiden, das meist unmerkbar schleichend beginnt und über viele Jahre sich hinzieht. Vor der Insulinära sah man aber immer wieder auch Kranke, bei denen das Leiden auch ohne besondere Komplikationen in wenigen Tagen oder Wochen rasant wie eine schwere Infektionskrankheit zum Tode eilte. Gewöhnlich handelte es sich dabei um Kinder oder Jugendliche. Heute gibt es diese traurigen Verlaufsarten dank dem Insulin nicht mehr. Selbst rasche Toleranzverschlechterungen, die sich in einem rasch ansteigenden Insulinbedarf zu erkennen geben, sind allergrößte Raritäten geworden. Die ersten Anfänge der Krankheit sind selten scharf faßbar. Wohl immer geht eine Latenzperiode voraus oder ein Prädiabetes, wie MARAÑON ihn bezeichnet hat. Diese Latenzzeit macht subjektiv oft gar keine Beschwerden, manchmal eine gewisse raschere Ermüdbarkeit und eine Neigung zu Dermatosen, vor allem Furunkel. MARAÑON hat einer initialen Blutdrucksteigerung eine besondere Bedeutung zugeschrieben. Für deutsche Verhältnisse trifft das wohl sicher nicht zu, wie überhaupt nach Beobachtungen unserer Klinik (CRASSOUSIS und POULIKAKOS) Hypertonien bei Diabetikern nicht häufiger sind und nicht früher vorkommen wie bei gleichaltrigen Nichtdiabetikern. Dieser latente Diabetes, der vor allem von erbbiologischer Seite in den letzten Jahren eingehend studiert wurde, läßt sich durch Belastungen des Kh-Haushaltes mit einiger Sicherheit erfassen. Zwar wird bei gewöhnlicher Kost auch im Tagurin kein Zucker ausgeschieden und der Nüchternblutzucker weist ganz normale Werte auf. Untersucht man aber einzelne Urinproben in den Stunden nach einer besonders kh-reichen besonders zuckerreichen Mahlzeit, so zeigen sich manchmal transitorische Glykosurien. Die Entscheidung bringt in jedem Falle der Verlauf der Blutzuckerkurve bei Kh-Belastung. Ein Anstieg über 0,180% nach einer 50 g Dextrose ist sehr verdächtig auf latenten Diabetes, vor allem bei Fettsüchtigen und Belasteten. Noch feiner ist der STAUB-TRAUGOTTSCHE Versuch mit der Doppelbelastung (vgl. S. 437). Ein 2. ausgesprochener Gipfel bei erneuter Belastung 2 Stunden nach der ersten spricht immer für eine relative Insuffizienz des Inselapparates, da bei ganz normalen Menschen der durch die erste Zuckerzufuhr gesetzte Inselreiz die Insulinproduktion so stark anregt, daß eine 2. Zufuhr ohne erneuten Anstieg des Blutzuckers verarbeitet wird. Hinsichtlich der manchmal schwierigen und nicht eindeutigen Beurteilung dieser Kurven sei auf S. 539 verwiesen.

Ist durch solche Untersuchungen ein latenter Diabetes erwiesen oder wahrscheinlich gemacht, so ist damit noch keineswegs gesagt, daß die Krankheit in nächster Zeit oder überhaupt jemals manifest werden muß. Am wenigsten

Jahrgang:

Tabelle 8.

Datum	Gewicht	D i ä t										Blutzucker %				
		Kh in Brot	Kh in Kar- toffeln	Kh in Milch	Kh in Gemüse	Kh in Obst	Besondere Zulagen	Gesamt- Kh	Anim- al- sches Eiweiß	Gesamt- Eiweiß	Fett		Brutto- calorien			
Tag																
Nacht																

gilt das für ältere Menschen, bei denen schon physiologisch eine gewisse Toleranzabnahme sich einstellt. Wenn auch der D. m. meist eine gewisse Tendenz zur Progression zeigt, so kann er doch unter geeigneter Behandlung in jedem Stadium (vom Koma natürlich abgesehen) stationär bleiben oder sich bessern oder sogar in sehr seltenen Fällen in Latenz übergehen, so daß jahrelang dauernd alle subjektiven und objektiven Krankheitszeichen bei voller Kost ohne Insulin verschwunden sind (vgl. z. B. PERCIVAL, AKEREN, STRIECK). Da meist die Dextrosebelastung noch etwas erhöhte Werte aufweist, so ist es vorsichtiger, nicht von einer völligen Ausheilung zu sprechen.

Ob eine latente Form manifest wird, ist außerordentlich schwer vorauszusagen. Die Wahrscheinlichkeit ist um so größer, je stärker die erbliche Belastung und die körperliche und seelische Gesamtbeanspruchung des Organismus ist. In jedem Falle sind aber therapeutische Konsequenzen im Sinne einer knapperen Ernährung im ganzen und einer gewissen Einschränkung der Kh-Zufuhr vor allem in Form von Zucker im besonderen zu ziehen, ebenso ist eine periodische Überprüfung des Kh-Haushaltes dringend anzuraten. Oft bleibt dann die latente Störung bestehen, in anderen Fällen kommt es aber doch allmählich oder sprunghaft zu einer Manifestation, in seltenen Fällen tritt aber auch wieder eine bleibende oder vorübergehende Normalisierung des intermediären Kh-Stoffwechsels ein.

Der manifeste D. m. verrät sich in typischen Fällen durch die 4 Kardinalbeschwerden: Polyurie (nach JOSLIN 73%), Polydipsie (67%), Mattigkeit (64%) und Polyphagie (45%). In einigem Abstände kommen Hauterkrankungen (31%) und Gewichtsabnahme (27%). Keines dieser Symptome ist obligatorisch. Das zeigt am besten die Tatsache, daß die Krankheit sehr oft ganz zufällig bei Untersuchungen für die Lebensversicherungsgesellschaften, Musterungen, Anlage von Gesundheitsbüchern usw. zur großen Überraschung der vollkommen gesund und leistungsfähig sich fühlenden Kranken entdeckt wird. Die individuelle Reaktion auf die Kh-Stoffwechselstörung ist enorm verschieden. Während zarte Menschen mit einem labilen vegetativen Nervensystem, vor allem Frauen, ein sicheres Gefühl schon für kleine Zuckerausscheidungen und mäßige Erhöhungen des Blutzuckers besitzen (trockene Lippen, Pruritus, Ekzeme, Kopfdruck usw.), merken robuste Naturen oft nichts selbst von sehr erheblich pathologischen Werten. So kannte ich einen spanischen Infanterieoberst, der nichts von seiner Krankheit spürte und jahrelang mit einem schweren, von ihm wenig beachteten und nur zeitweise behandelten Diabetes vollen Frontdienst in mehreren Kriegen tat und sich stets hervorragend auszeichnete. Auch für das Auftreten kleinster Mengen Aceton besteht oft eine große Empfindlichkeit.

In manchen Fällen sind Potenzstörungen oder ein eigenartiges Mißverhältnis zwischen Nahrungsaufnahme und Körpergewicht das erste Zeichen der Erkrankung.

Zuckertabelle.

U r i n										Kh-Bilanz	Insulinverordnung			Hypoglykämien	Bemerkungen
Menge	Spez. Gewicht	Reaktion	Eiweiß	% Zucker	Gesamt-Zucker	Aceton	Acet-essigsäure	Gesamt-Acetonkörper	Alkali-reserve		Menge in Einheiten	Art des Insulins	Zeit der Verabfolgung		

Entscheidend für die objektive Beurteilung der Krankheit ist die Prüfung des Kh-Stoffwechsels. Diese ist nur möglich bei genauer Kenntnis der Einnahmen und Ausgaben des Organismus und bei Kontrolle des Blutzuckers.

Zur Eintragung der wichtigsten Faktoren eignen sich am besten Tabellen mit entsprechenden Stäben. Als Beispiel dafür sei die Zuckertabellenanordnung mitgeteilt, wie sie sich an unserer Klinik seit Jahren bewährt hat. Die Stäbe (Tab. 8) bedürfen wohl keiner besonderen Erläuterung.

Die Berechnung der Nahrung geschieht am besten mit Hilfe der Tabellen von A. SCHWENKENBECHER und H. SCHALL, die natürlich immer nur Durchschnittswerte für die einzelnen Nahrungsmittel angeben.

Blutzuckerbestimmungen brauchen in der Regel nur zweimal wöchentlich im nüchternen Zustand gemacht zu werden. Bei der Prüfung auf Ketonkörper genügen meistens qualitative Proben, da wir bei dem gegenwärtigen Stand der Therapie eine Acidose in der Regel sehr rasch beseitigen können. Daher erübrigt sich heute auch gewöhnlich die Bestimmung von Gesamtketonkörpern, NH₃, N und Alkalireserven, die in der Regel nur für wissenschaftliche Untersuchungen von Bedeutung sind.

Laufende tägliche Eintragungen sind nicht nur für die Beurteilung der Schwere der Erkrankung, sondern vor allem für die Durchführung der Therapie unerlässlich. Die Schwere des Diabetes im Einzelfalle läßt sich zuverlässig erst am Ende der Einstellung, d. h. bei der Normalisierung des Kh-Stoffwechsels beurteilen. Die schwersten Fälle sind diejenigen, in denen eine solche Regularisierung auch mit Insulin nicht gelingt. Im übrigen ist entscheidend der Insulinbedarf bei der im Einzelfalle notwendigen Nahrungszufuhr.

Leichte, mittelschwere und schwere Fälle unterscheiden sich im allgemeinen durch die Stärke der oben erwähnten subjektiven Beschwerden, obwohl auch hier, wie schon oben erwähnt, die individuelle Reaktionsweise auf die Stoffwechselstörungen so verschieden ist, daß ihr oft die entscheidende Bedeutung für das Befinden zukommt. So leiden sensible Leichtkranke unter ihren Leiden oft weit mehr wie ganz Schwerkranke. Bei richtiger erfolgreicher Behandlung verwischen sich schließlich alle Differenzen, denn mit der Normalisierung des Kh-Stoffwechsels verschwinden in der Regel auch alle subjektiven Erscheinungen der Krankheit. Nur eine gewisse Herabsetzung der allgemeinen Leistungsfähigkeit und eine vermehrte Infektionsneigung bleiben manchmal bestehen. Die Arbeitsfähigkeit läßt sich fast immer ganz oder weitgehend wiederherstellen.

2. Komplikationen und Begleitkrankheiten.

Der D. m. ist eine Allgemeinerkrankung, die sich im Gebiete des neben dem Eiweiß wichtigsten Nährmaterials des Körpers abspielt. Die elementaren Störungen auf dem Gebiete des Kh-Stoffwechsels machen sich daher in jeder Zelle und in jedem Organe geltend. Ihre Vitalität und Leistungsfähigkeit ist daher bei

der Zuckerkrankheit mehr oder weniger stark herabgesetzt und das schafft die vermehrte Neigung zu Störungen in allen Körperbezirken. Es ist daher auch verständlich, daß neben den Infektionskrankheiten, bei denen gleichfalls eine Allgemeinschädigung vorliegt, keine Krankheit so gestaltenreich ist wie der D. m.

Es gilt das nicht nur für die eigentlichen Komplikationen, d. h. Störungen, die durch das Grundleiden direkt oder indirekt bedingt sind, sondern auch für die zahlreichen Komplikationen von seiten der verschiedensten Organe, zu denen der Zucker Kranke besonders neigt, bedingt eben durch die allgemeine Herabsetzung der Zellenfunktionen und deren Resistenz gegen Schädigungen. Diese beiden Faktoren bringen es auch mit sich, daß der Verlauf von Komplikationen und Begleitkrankheiten im allgemeinen sich ungünstiger gestaltet als sonst, sofern es nicht gelingt, eine Regularisierung des Kh-Stoffwechsels zu erreichen.

a) Infektionskrankheiten.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß der Zucker Kranke mehr zu Infektionen neigt und ungünstiger dabei fährt wie der gesunde Mensch. Statistisch läßt sich das allerdings nicht exakt beweisen, da das Vergleichsmaterial so schwer zu beschaffen ist. In der großen Mortalitätsstatistik über 3575 Todesfälle bei Diabetes von JOSLIN (Z) starben in der Insulinära etwa $\frac{1}{5}$ aller Kranken an Infektionskrankheiten, davon 15% an akuten Infekten, 5,3% an Tuberkulose. Von den Todesfällen in der Gesamtbevölkerung des Altreiches entfielen auf akute Infektionen etwa 10%, auf Tuberkulose 5,3%. Exakte Vergleiche sind hier natürlich nicht möglich, da alle Jahresklassen und alle Kinderkrankheiten mit eingerechnet sind, aber für die akuten Infekte scheint es mir doch durch den Vergleich dieser Todesstatistiken recht wahrscheinlich gemacht, daß Diabetiker akuten Infekten in höherem Maße erliegen wie Nichtdiabetiker.

Unter den akuten Infekten steht die **Lungenentzündung** weitaus an erster Stelle. In dem Material von JOSLIN (Z) macht sie die Hälfte aller akuten Infekte aus, erst in weitem Abstand kommen septische und andere Infekte. Der Zucker Kranke ist in der Regel empfindlich selbst gegen so leichte Infekte wie Schnupfen, Halsentzündung, Angina, Bronchitis, daß er meist mit einer Verschlechterung seines Kh-Haushaltes reagiert, manchmal schon in der Inkubation, d. h. zu einer Zeit, in der noch keine ausgesprochenen subjektiven Erscheinungen und keine Temperatursteigerungen vorhanden sind. Die Verschlechterung der Stoffwechsellage ist von der Temperatur oft weitgehend unabhängig, indem sie einmal auch ohne solche bei Infekten auftreten kann und ein anderes Mal selbst bei hohen Temperaturen ausbleiben kann. Wichtiger ist die Schwere der Zuckerkrankheit. In sehr leichten Fällen kann vereinzelt sogar eine günstige Wirkung auf den Zuckerhaushalt auftreten, wie ich es hin und wieder bei kurzer, hochfieberhafter Angina sah. Vielleicht handelt es sich hier um ein Analogon zur Muskelarbeit, bei der gleichfalls der Zuckerumsatz gesteigert ist.

Am ungünstigsten wirken Pneumonie und Sepsis, doch gibt es auch bei der Pneumonie seltene Ausnahmen. So beobachtete ich eine Kranke mit schwerem, fast insulinrefraktärem Diabetes, die nach einer schweren Bronchopneumonie nicht nur wieder auf Insulin reagierte, sondern sogar eine Kh-Toleranz von 100 g ohne Insulin bekam (Krankengeschichte S. 590). Über eine ähnliche Krankengeschichte berichtete kürzlich auch UMBER (Z). Hier war allerdings der Diabetes weder schwer noch insulinresistent. Auffallend gering ist die Schädigung oft bei Typhus selbst schwerer Form aus vorläufig noch ganz undurchsichtigen Gründen, die vielleicht mit der Sonderheit der Toxinwirkung in Verbindung stehen, wie sie sich ja auch in der Leukopenie und Mononukleose äußert.

Die Schwere der Stoffwechselstörung ist selbst bei gleichschwerer Form der Erkrankung und der Infektion individuell außerordentlich verschieden, was wohl zum Teil mit der verschiedenen Reaktionsweise des vegetativen Nervensystems zusammenhängt. Die Schädigung äußert sich in leichten Fällen nur in einem Ansteigen des Blutzuckers, meist aber auch in einem Auftreten bzw. Verschlechterung der Glykosurie. Der Insulinbedarf schnell in die Höhe, unter Umständen kommt es zu einer Insulinresistenz schwerer Art. Meist sind, sofern die Kranken durchkommen, die Schädigungen vorübergehend, können aber bis zur Beseitigung den Infekt oft erheblich überdauern. Glücklicherweise bleibt nur selten eine Dauerschädigung zurück, die sich in einer dauernden Toleranzverminderung und gesteigertem Insulinbedarf zu erkennen gibt.

Die Ursachen der wohl zuerst von MARCHAL DE CALOI betonten Häufigkeit der Infektionen, besonders der Haut bei Zuckerkranken, sind auch heute noch nicht völlig geklärt (ältere Literatur und eigene Untersuchungen vor allem bei HORSTER). Aber Untersuchungen der letzten Jahre vor allem von HORSTER, KESTERMANN u. a. haben wichtige Tatsachen festgestellt. Die naheliegendste und einfachste Erklärung, daß Diabetikerserum einen besseren Nährboden für Bakterien darstellt als Normalserum, hatte sich schon vor 30 Jahren als unrichtig erwiesen (HANDMANN). Die Verhältnisse müssen also komplizierter liegen. Trotzdem spielt der erhöhte Zuckergehalt des Blutes für Entstehen und Schwere von Infekten eine erhebliche Rolle, wie Versuche bei nichtdiabetischen Tieren, bei denen eine länger dauernde künstliche Hyperglykämie durch reichliche Kh-Zufuhr oder Adrenalininjektionen hervorgerufen waren, zeigten (BUJWID, KARLINSKI u. a.). Solche Beobachtungen beweisen zugleich, wie wichtig die Normalisierung auch des Blutzuckers beim Kranken ist. Im Komplement und Hämolysintiter und der Agglutininbildung findet sich kein Unterschied zwischen normalen und diabetischen Tieren und Menschen (HORSTER), dagegen ist die Serumbactericidie beim länger bestehenden unbehandelten leichten und beim schweren Diabetes meist herabgesetzt oder ganz aufgehoben, immer aber schnell erschöpfbar (KNOLLE). Die Leukocyten des diabetischen Blutes phagocytieren schlechter wie die des normalen (HORSTER, KESTERMANN und VOGT). Auch histologisch ließ sich das bei vergleichenden Untersuchungen nach subcutan injizierten Staphylokokken bei normalen und pankreasdiabetischen Hunden nachweisen (HORSTER). Ferner kann die Oponinwirkung verändert sein, da bei Verwendung von Phagocyten der gleichen Normalperson die Phagocytose von Staphylokokken bei vorherigem Einwirken von Normalseren besser ist wie bei Verwendung von Diabetikerseren (KESTERMANN und VOGT).

Die schlechte Phagocytose der Leukocyten beim Zuckerkranken spricht für deren Minderwertigkeit und macht die leichtere Entstehung und den schwereren Ablauf von Infektionen insbesondere von Eiterungen verständlich. Es bleibt aber vorläufig noch unklar, wodurch die nachgewiesene Funktionsstörung der Leukocyten bedingt ist. Nach BAYNE-JONES soll die Blutzuckerkonzentration als solche nichts mit der Resistenz oder Empfänglichkeit für Infekte zu tun haben.

Unter den chronischen Infektionskrankheiten steht die **Tuberkulose**¹ als Komplikation des Diabetes weitaus an erster Stelle, während die Lues anscheinend nicht häufiger ist und keine größere Bedeutung hat wie bei Nichtdiabetikern. Die größere Anfälligkeit des diabetischen Organismus für Tuberkulose geht auch aus vergleichenden Tierexperimenten von STEINBACH und seinen Mitschülern hervor, die pankreasdiabetische Hunde und entsprechende Kontrollen mit Tuberkelbacillen (*Typ bovinus*) intraperitoneal und intravenös injizierten.

¹ Eine eingehende Darstellung über Diabetes und Tuberkulose erscheint demnächst von mir in den „Ergebnissen der gesamten Tuberkuloseforschung“, herausgegeben von ASSMANN u. a. Verlag bei Thieme, Leipzig.

Die Bedeutung der Tuberkulose als Diabeteskomplikation zeigen zunächst die Mortalitätsstatistiken. Nach einer Zusammenstellung von ROOT starben an der Vorinsulinära (1898—1922) von 1160 Zuckerkranken 4,9% an Tuberkulose. Die Entdeckung des Insulins hat daran nichts geändert, denn bei 2415 Todesfällen aus den Jahren 1923—1935 betrug die Todesquote für Tuberkulose sogar 5,2%. Diese Zahl stimmt ungefähr mit der Todesquote an Tuberkulose (5,5%) an der Gesamtmortalität im Altreich im Jahre 1938 (unter rund 800000 Todesfällen rund 42400 Todesfälle an Tuberkulose) überein. Daraus muß man schließen, daß die Tuberkulose als Todesursache bei Diabetikern nicht häufiger ist als bei Nichtdiabetikern. Ähnliches geht auch aus einer Sektionsmaterialverglei chung von ROOT hervor, der das Vorhandensein einer aktiven Tuberkulose bei Nichtdiabetikern (51705 Fälle) in 22,9% bei Zuckerkranken (1121) in 28,4% feststellen konnte.

Wenn ROOT daraus den Schluß zieht, daß Tuberkulose bei Diabetikern 2—3mal häufiger vorkommt als bei Nichtdiabetikern, weil 2 Krankheiten in Verbindung miteinander weniger häufig sind wie eine allein, so kann ich ihm darin nicht folgen. Die Häufigkeit von Tuberkulose bei Zuckerkranken wurde früher außerordentlich überschätzt. Seit AVICENNA ist die Kombination bekannt. Im 19. Jahrhundert wurde die Tuberkulose sogar als regelmäßige Komplikation des Diabetes betrachtet (Phthisurie sucrée von NICOLAS und GUEUDEVILLE (zit. bei BOLLER), und BOURCHARDAT (zit. bei ROOT) behauptete, bei jeder Sektion von Diabetikern in der Lunge Tuberkulose gefunden zu haben. LABBÉ gibt noch für 1930 für sein Hôpital de la Pitié in Paris bei 450 Diabetikern in 24,3% Lungentuberkulose als Todesursache an. Solche Zahlen dürfen aber nicht verallgemeinert werden, da es sich hier um besonders elende, verwahrloste und heruntergekommene Großstadtpatienten handelte. Welchen Einfluß das soziale Milieu ausübt, geht aus dem großen Material von v. NOORDEN (Z) hervor, der bei III. Klasse Patienten in 15,1%, bei Privatpatienten in 5,5% eine Tuberkulose fand, in Wien waren es 27%. Auch die Rasse spielt eine Rolle. So fand v. NOORDEN bei seinen semitischen Patienten sogar in 60% eine Tuberkulose.

Folgende von mir ergänzte Tabelle 9 von BOLLER zeigt das Vorkommen einer aktiven Tuberkulose in dem Krankengut verschiedener Kliniken und Institute, wobei kleinere Statistiken unter 400 Kranken fortgelassen sind. Die Zahlen schwanken in den weiten Grenzen von 1,0 und 10,3%. Der Durchschnitt liegt bei 3,9%, ungefähr entsprechend unseren eigenen Erfahrungen. Die Zahlen für Diabetikersektionen sind natürlich weit höher (24—26%).

Tabelle 9.

	Zahl der Diabetes- fälle	Tuber- kulöse Diabetes- fälle	Tuberkulöse Diabetiker in %
Durchschnittlich in der Vorinsulinära	—	—	30—50
Seit der Einführung der Insulinbehandlung.			
BOLLER und DELJANNIS und PETASSIS	1441	116	8,00
JOSLIN	3000	43	1,43
FITZ	1526	35	2,30
ROSENBERG und WOLF	1000	40	4,00
MURPHY und MOXON	—	—	4,83
v. NOORDEN und ISAAC	—	—	5,56
WILDER und ADAMS	1000	10	1,00
Würzburger Klinik	2000	68	3,50
LUBARSCH und PICK (Diabetikersektionen)	164	40	23,95
PAGEL und HENKE (Diabetikersektionen 1918—1927)	101	26	25,84

Aus allen solchen Zahlen muß man schließen, daß entgegen einer weitverbreiteten Annahme die Tuberkulose bei Diabetikern im gleichen sozialen Milieu nicht wesentlich häufiger vorkommt wie bei Nichtzuckerkranken. Die Bedeutung dieser Komplikation für den Diabetiker wird durch diese Feststellung aber nicht geschmälert, da das Zusammentreffen von Diabetes und Tuberkulose prognostisch im allgemeinen sehr ungünstig ist. Das schließt nicht aus, daß in seltenen Fällen eine sekundäre Lungentuberkulose einen bereits bestehenden Diabetes günstig beeinflussen kann. Auf solchen Beobachtungen fußend hat LUNDBERG die eigenartige Hypothese aufgebaut, daß im tuberkulösen Gewebe eine insulinähnliche Substanz (Parainsulin) gebildet wird. Für diese Annahme fehlt jeder Beweis, denn die von ihm gefundenen Toleranzverbesserungen, die auch wir in einzelnen Fällen beobachteten, kommen vereinzelt auch bei akuten Infektionen und chronischen septischen Prozessen wie Osteomyelitis (JOSLIN) vor.

In 80—85% der Fälle ist die Tuberkulose die sekundäre Erkrankung. Oft ist ein Koma der Wegbereiter der Tuberkulose (BERTRAM und JOSLIN). So sah JOSLIN unter 76 Fällen von überstandem Koma 6mal in den nächsten 3 Jahren eine Tuberkulose sich entwickeln. In der Literatur findet sich manchmal die Angabe, daß bei Lungentuberkulose der Diabetiker der Bacillennachweis bei gleichen Befunden wie bei Nichtzuckerkranken oft schwierig oder gar nicht zu führen ist, was auf ungünstige Wachstumsbedingungen zurückgeführt wird. Auch ich kenne solche Fälle, aber sie sind, wie auch JOSLIN (Z) betont, große Ausnahmen, so daß es sich nicht lohnt, auf diese Frage hier einzugehen.

Was die einzelnen Formen der Lungentuberkulose bei D. m. betrifft, so wird das Gros von den exudativen Formen gestellt. Die reinen Fibrosen scheinen etwas seltener zu sein wie ohne die diabetische Komplikation. Frühinfiltrate sind sehr selten, wir sahen sie nur einmal. Dagegen besteht eine zweifelhafte Neigung zu einer raschen Entwicklung exsudativer Herde. Darüber hinaus ist von SOSMAN und STEIDEL eine besondere Diabetikerphthise beschrieben, die dadurch charakterisiert ist, daß die Herde in den Mittelfeldern perihilär oder zentral gelegen sind und die Spitzen frei lassen. Der physikalische Befund ist oft spärlich. Meist bestehen hohe Temperaturen und eine ungünstige Prognose. Auch hier handelt es sich natürlich um eine exsudativ pneumonische Form. DELJANNISS, PETASSIS und BOLLER haben diese Befunde an dem Krankengut der FALTASchen Klinik bestätigen können und fanden sie bei 15,5% ihrer Kranken. Wir sahen diese Form hier nur in 5,7%, was wohl mit dem ganz andersartigen Krankenmaterial zusammenhängt. Gerade beim Diabetes und besonders bei dieser Komplikation sind die Unterschiede zwischen Großstadtbevölkerung einerseits und Herkunft aus ländlichen Bezirken und kleinen und mittleren Städten erstaunlich groß.

Auffallend selten gegenüber Nichtdiabetikern ist das Auftreten von exsudativer Pleuritis, Peritonitis und Darmtuberkulose. Es gilt das auch für unsere eigenen Beobachtungen über 70 Fälle. Hinsichtlich der Larynxkomplikationen gehen die Ansichten sehr auseinander. Während WASMUTH sie bei 18% seiner Kranken fand, waren es bei FALTA (Z) unter 1%. Auch wir hatten den Eindruck, daß diese Komplikation seltener ist als bei nichtdiabetischen Lungentuberkulosen.

Über die Sonderheiten des Diabetesverlaufes bei Tuberkulösen ist folgendes zu sagen. Die meist sekundär hinzutretende Tuberkulose verschlechtert in der Mehrzahl der Fälle die Stoffwechsellage, was sich in dem progressiv ansteigenden Insulinbedarf zu erkennen gibt. Auffallend häufig sind Schwankungen, ein Punkt, auf den in der Literatur kaum oder gar nicht eingegangen wird. Wenn man, wie wir, viele tuberkulöse Diabetiker viele Monate, selbst Jahre in Behandlung hat, so sieht man häufig, daß bei gleichbleibender Kost und gleicher Insulin-

injektion große Schwankungen nicht nur im Blutzucker, sondern auch in der Zuckerausscheidung auftreten. Wochenlang zuckerfrei eingestellte Kranke bekommen ohne erkennbaren Grund plötzlich Glykosurien von 20—30 g, die ohne Änderung von Diät und Insulinzufuhr nach einigen Tagen wieder verschwinden. Es gilt das hauptsächlich für mittelschwere und schwere Tuberkulosen, und zwar auch unabhängig von äußeren Einflüssen, von der Temperatur und manchmal auch unabhängig von neuen Schüben und Komplikationen des Lungenleidens. Ich möchte das mit Schwankungen in der Immunitätslage in Verbindung bringen.

Auffallend ist ferner in manchen Fällen eine starke Insulinresistenz, die sich unter Umständen bis zum total insulinrefraktären Koma steigern kann. S. 571 ist dafür eine sehr eindrucksvolle Beobachtung mitgeteilt, die zeigt, daß in solchen sonst hoffnungslos verlorenen Fällen massivste Insulindosen von 2000 bis 3000 E noch vereinzelt das Leben zu retten vermögen und eine annähernd normale Ansprechbarkeit für Insulin wieder herstellen. JOSLIN erwähnt einen tuberkulösen Diabetiker mit einem Insulinbedarf von 400 E.

Was die Therapie betrifft, so läßt sich diese auf die sehr einfache Formel ESCUDEROS bringen: „Die Tuberkulose ist so zu behandeln als wenn kein Diabetes bestände und der Diabetes als wenn keine Tuberkulose bestände.“ Das gilt abgesehen von der Diät, die natürlich von den Erfordernissen des Diabetes beherrscht wird. Konzessionen an die Tuberkulose sind aber in dem Sinne meist notwendig, daß der Kh-Gehalt und oft auch der Calorigehalt der Kost höher gewählt werden müssen. JOSLIN rät zu 150—200 g Kh, 75—90 g Eiweiß und so viel Fett, daß 35—40 Calorien pro Kilogramm entfallen. Das entspricht auch unserem eigenen Verfahren, wobei wir das Bestreben haben, wenn möglich, d. h. wenn nicht dadurch Insulin erforderlich wird oder die injizierten Dosen dadurch stark gesteigert werden müssen, über 200 g hinauszugehen.

Ähnlich sind auch die Vorschriften von MCKEAN und seinen Mitarbeitern (143 g Kh, 62 g Eiweiß, 135 g Fett). Etwas höher noch liegen die Zahlen von PILGERSDORFER (180—240 g).

Die Insulinmenge richtet sich ganz nach den Erfordernissen des Diabetes. Es ist nicht richtig, wenn z. B. KAISER behauptet, mit dem Insulin müßte man sehr zurückhaltend sein, da es vermehrt zu Blutungen führte. Wir sahen bei keinem unserer 70 tuberkulösen Diabetiker Hämoptysen irgendwie nennenswerter Art, die sicher oder mit Wahrscheinlichkeit auf Insulin zurückzuführen waren.

Hinsichtlich der Therapie der Tuberkulose gilt das gleiche wie für den Diabetes. Es bestehen keinerlei Bedenken gegen eine chirurgische Therapie (Pneumothorax, Strangdurchbrennungen, Thorakoplastik usw.). Auch postoperative Empyeme sind nicht häufiger als sonst. Wir sahen sie in keinem Falle.

In der Beurteilung der Prognose dieser Kombination gehen die Meinungen erheblich auseinander. Von FALTAS 116 Kranken, die im Laufe einer Dekade in die Behandlung traten, starben in diesen Jahren 87,3%, während in der gleichen Zeit die Mortalität auf der großen Tuberkulosestation (3500 Kranke ohne Diabetes) nur 20,5% betrug. Das gleichzeitige Vorhandensein von Diabetes würde also die Prognose mehr wie 4fach verschlechtern. Von unseren Kranken starben fast alle in den ersten 3 Jahren nach Beginn der Kombination beider Krankheiten. Demgegenüber lebten die tuberkulösen Zuckerkranken von JOSLIN mit Insulin 8,9 Jahre, ohne 5,9 Jahre nach Beginn des Diabetes. Das sind Zahlen, die nicht wesentlich unter den Durchschnittswerten für nichttuberkulöse Diabetiker liegen. Es sind die weitaus günstigsten in der Gesamtliteratur. Auch hier dürfte die Art des Materials entscheidend sein. Die meisten Autoren stimmen darin überein, daß diese Kombination lebensverkürzend wirkt. Das gilt auch für

unsere eigenen Erfahrungen, vor allem, wenn man Kranke dauernd lange beobachtet und den Einbruch der Tuberkulose verfolgen kann. Gewöhnlich wird die Tuberkulose durch den Diabetes ungünstiger beeinflußt wie umgekehrt. Zum Teil mag das damit zusammenhängen, daß wir heute den Diabetes ungleich günstiger beeinflussen können wie die Tuberkulose. Die meisten unserer Tuberkulösen sind ohne nennenswerte Verschlechterung ihres Diabetes an ihrer Tuberkulose zugrunde gegangen. Im Koma starb kein einziger.

b) Hautkrankheiten.

Es gibt kaum eine Allgemeinerkrankung, die so viel krankhafte Erscheinungen von seiten der Haut aufweist wie der Diabetes. Etwa 25% aller dieser Kranken geben in dieser Richtung positive Angaben, und selbst, wenn man von Pruritus absieht, finden sich irgendwelche pathologische Hautveränderungen bei etwa 50%. Experimentelle Studien am pankreas-diabetischen Hunde zeigten schon seit MINKOWSKI die schlechte Heiltendenz der Operationswunden. Hämolytische gelbe Staphylokokken haben bei diesen Tieren einen weit stärkeren Effekt als bei normalen (H. HORSTER). Weitere Ergebnisse sind im vorigen Abschnitt aufgeführt. Hier wurde auch die wichtige, wenn auch nicht entscheidende Rolle der Hyperglykämie erörtert.

Außer konstitutionellen Faktoren sind sicher vielfach auch exogene Faktoren von Bedeutung wie mangelnde Reinlichkeit, Zersetzung zuckerhaltiger Se- und Exkrete, Infektionen, mechanische Insulte wie Reiben, Kratzen usw. NAUNYN (Z) dachte an den zweifellos vermehrten Zuckergehalt der Haut. Dagegen spricht aber nach LANGSTEIN sowie PRIESEL und WAGNER das viel seltenere Vorkommen von Hauterscheinungen bei Kindern. Die Normalisierung des Kh-Stoffwechsels bringt sie oft schlagartig zum Verschwinden, ohne daß etwa beim Menschen wie beim pankreas-diabetischen Hunde noch Cholin dazu nötig wäre (BEST).

Am verbreitetsten ist die Epidermophytosis, die JOSLIN bei seinen Kranken in 40% fand. Diese Hautinfektionen kommen ähnlich häufig auch bei nicht-diabetischen Studenten (HULSEY und JORDAN) und noch häufiger bei Kriegsmarineangehörigen (BUTLER) vor. Nur ist die Erkrankung bei Diabetikern hartnäckiger und manchmal folgenschwerer, da sich Eiterungen, Gangrän usw. anschließen können.

Am zweithäufigsten ist der Pruritus, vor allem bei Frauen, und hier lokalisiert meist an der Vulva und in ihrer Nachbarschaft. Für viele Frauen ist es das erste Zeichen der Krankheit überhaupt und auch später in ihrem Verlaufe eine untrügliche Erscheinung eines nicht voll normalisierten Kh-Stoffwechsels. In solchen Fällen vermag eine kleine Insulindosis schon in 1—2 Stunden den Juckreiz zu beseitigen. Sehr viel seltener ist der Pruritus genitalis (an Glans, Präportium und Scrotum) bei Männern. Besonders selten ist ein universeller Pruritus wie bei Intoxikationen, Urämie, Lebererkrankungen, Lymphogranulomatose.

Wenn auch beim Pruritus genitalis der zuckerhaltige Urin und seine Zersetzung eine wichtige Rolle spielen, so kommt er doch bei starken Hyperglykämien auch ohne Glykosurie vor, so daß Beziehungen auch zum Blutzucker unverkennbar sind.

Die Gefahren des Pruritus bestehen in den Kratzeffekten, die er herausfordert. Dabei kommt es sehr leicht zu mechanischen Insulten, Entzündungen und Sekundärinfektionen und zum Teil ausgesprochenen Schleimhauterkrankungen der verschiedensten Art.

Von den eigentlichen Dermatosen und Dermatitisen sind Furunkel, Karbunkel und Phlegmonen am häufigsten. JOSLIN beziffert in seinem großen

Material die Furunkulose mit 6,6%, die Karbunkulose mit 1,8%, das Erysipel mit 1%. Die Zahlen von SCHWARZ (zit. bei FALTA) (unter 1403 Fällen 35 Furunkulosen, 16 Karbunkulosen, 27 Phlegmonen) erscheinen mir etwas zu niedrig, doch spielt auch hier die Herkunft des Krankenmaterials die entscheidende Rolle. Furunkel sind oft das erste Zeichen des Diabetes, manchmal weisen sie auf eine latente Erkrankung hin, die sich nur durch einen Staubeffekt zu erkennen gibt. In mehreren solchen Fällen sah ich dann im Laufe der nächsten Jahre einen manifesten Diabetes sich entwickeln. Besonders bei erblich Belasteten muß solchen Furunkeln und Karbunkeln volle Aufmerksamkeit geschenkt werden. Es ist solchen Kranken eine Einschränkung des Kh-Verzehrs, vor allem in Form von Zucker anzuraten und ihr Kh-Stoffwechsel muß häufiger kontrolliert werden. Die Behandlung dieser Hautinfektion ist die in der Chirurgie und Dermatologie übliche. Vor allem ist größte Reinlichkeit erforderlich, die bei Diabetikern überhaupt das beste Schutzmittel gegen die meisten Hauterkrankungen ist. JOSLIN empfiehlt nach einem Rezept von BOWEN Abwaschungen oder noch besser Bäder mit 2%iger Borsäure unter Zufügung kleiner Mengen von Campherwasser und Glycerin.

Über den Wert der essigsäuren Tonerde gehen die Ansichten der Chirurgen sehr auseinander. Im Anfang sind oft Jod- oder Ichthyolpinselungen sehr zweckmäßig und Röntgen- und Kurzwellenbestrahlungen haben sich manchmal bewährt, indem sie Vergrößerungen und Einschmelzungen verhindern. Wie FALTA mit Recht tetont, sollte man im allgemeinen mit Incisionen warten, bis Fieber und Fluktuation aufgetreten sind. Oberflächliche Hautgangränen, die nach KAPOSI sowohl in der Form der Gangr. diabetica bullosa serpigiosa wie bei der Dermatitis diabetica papillomatosa auftreten, sind isoliert relativ selten, meist gehen sie in die Tiefe und werden daher zweckmäßig an anderer Stelle besprochen (vgl. S. 521).

Ekzeme finden sich nach JOSLIN in 2,8% seiner Fälle, während z. B. FALTA in seinem großen Material nur 9 Fälle gesehen hat. Die Differenzen finden wohl darin ihre Erklärung, daß harmlose umschriebene Ekzeme, wenn nicht besonders auf sie geachtet wird, leicht übersehen werden. Nur wenn sie verbreiteter sind oder an empfindlichen Stellen wie Vulva, Brüsten, Scrotum, Schenkelbeugen sitzen, machen sie stärkere Erscheinungen.

Alle die genannten Hautaffektionen erfordern eine besonders sorgsame Regulierung des Kh-Haushaltes. Vor allem muß auch aus den schon vorher angegebenen Gründen der Blutzucker normal sein. Nur in ganz leichten Fällen wird man ohne Insulin auskommen, das oft schlagartig hilft.

Von sonstigen Hautveränderungen sind noch 2 charakteristische Verfärbungen zu erwähnen, die *Xanthosis diabetica* und die sehr seltene *Xanthomatose*. Bei der zuerst von v. NOORDEN 1904 beschriebenen Xanthose handelt es sich um eine kanariengelbe Hautverfärbung, vor allem an Handballen und Fußsohlen, selten der Nasolabialfaltungen und nie der Konjunktiven. Sehr selten, in unserem recht großen Material nie beobachtet, ist eine generelle, hellgelbe, nicht ikterische Verfärbung von Haut und Schleimhäuten.

Ursache der Veränderungen ist eine Ablagerung von Lutein (Carotin und Xanthophyl) im Rete Malpighi und den verhornten Schichten der Haut aus einem luteinreichen Serum.

Es handelt sich bei dieser Pigmentanomalie nicht um eine für den Diabetes charakteristische, durch die Anomalien des Stoffwechsels bedingte Erscheinung, da die Xanthämie sich bei Diabetikern und Nichtdiabetikern gleich häufig findet. Es ist die Folge eines exogenen Faktors, bedingt durch Essen von carotinhaltigen Gemüsen, die der Diabetiker meist in reichlicherem Maße

zu sich nimmt als der Nichtdiabetiker. Durch Vermeidung solcher Gemüsearten läßt sich die harmlose Hautverfärbung sicher beseitigen.

Die Xanthomatosis diabetica besteht in einer Bildung von cholesterinhaltigen Knötchen, oft umgeben von einem roten Hof an den Extremitäten, besonders an der Streckseite der Arme, an Ellenbogen und Knie. Sie dürfen nicht verwechselt werden mit den gleichfalls lipoidhaltigen gelben Knötchen an den Augen bei älteren Menschen (Xanthelasma). Gerade diese Gegend bleibt von der echten diabetischen Xanthomatose frei. Auch das oft plötzlich auftretende Aufschließen der Eruptionen beim Diabetes unterscheidet diese Form von anderen. Die Hautanomalie ist sehr selten. MAJOR konnte bis 1924 nur 74 Fälle der Weltliteratur zusammenstellen, v. NOORDEN verzeichnete nur 4, FALTA nur 3 Fälle, JOSLIN 11 eigene Beobachtungen, vermutet aber, daß diese Zahl zu niedrig sei. Wir sahen hier bei unseren 2000 Kranken niemals eine Xanthose. Die gelben Knötchen bestehen aus Cholesterinester (PRINGSHELM) und haben immer eine Vermehrung der Cholesterine im Blut (bis über 1000% nach ROTMANN) zur Voraussetzung. Unter Insulin und fettarmer Kost, die beide zu einer starken Senkung der Lipoidämie führen, lassen sich die Knötchen beseitigen. Einfache Beziehungen zur Cholesterinämie bestehen nicht, da die letztere sehr häufig und die Xanthomatose ungeheuer selten ist. Daher nahm THANNHAUSER (Z) hier eine zweite Krankheit an, die er auch mit dem Pankreas in Verbindung bringt. Dafür würde sprechen, daß auch bei Pankreatitis ohne Diabetes Xanthomatose beobachtet wurde (WYNHAUSEN). Es ist daher trotz des günstigen Einflusses einer antidiabetischen Behandlung sehr fraglich, ob diese Hautanomalie mit dem Diabetes mehr zu tun hat, als daß dieser durch die häufige Cholesterinämie dafür eine wichtige Voraussetzung schafft.

c) Krankheiten der Atemorgane.

Wenn man von dem bereits besprochenen, in den Lungen lokalisierten Allgemeininfektionen (Pneumonie und Tuberkulose) absieht, so spielen bei Diabetikern Erkrankungen der luftzuführenden Wege und der Lungen selbst nur eine ganz untergeordnete Rolle akzidenteller Ereignisse, die bei Diabetikern nicht häufiger sind wie bei Nichtdiabetikern. Unter den Erkrankungen des Mundes und des Larynx wird gewöhnlich die von O. LEICHTENSTERN beschriebene Pharyngo- und Laryngoxerosis angeführt, bei der die Schleimhäute dieser Organe besonders trocken, glatt und glänzend aussehen. Diese Austrocknungserscheinungen geben zur Entstehung von Katarrhen leicht Anlaß. Ich sah diese Xerose sehr ausgeprägt ganz vereinzelt beim Diabète maigre mit starkem Wasserverdunsten. Ursache ist die verminderte Speichelsekretion beim Diabetiker (vgl. S. 504). Sie tritt in gleicher Form bei Kranken mit vorwiegender Mundatmung, besonders bei Dyspnoikern auf. In diesen Fällen spielt auch die vermehrte Verdunstung des Speichels eine Rolle.

Nach KÖNIGS Statistik soll bei 0,25—1,0% der Diabetiker Asthma auftreten, während 0,1—0,5% der Asthmatiker einen Diabetes haben. Die Verschiebung der Blutreaktion nach der sauren Seite beim schweren Diabetes begünstigt das Auftreten asthmatischer Zustände nicht.

Von Lungenerkrankungen sei vor allem die Lungengangrän erwähnt. Ihre Entstehungsursachen (chronische eitrige Bronchitiden und Bronchiektasie, Pneumonien, Tuberkulose, Infarkte usw.) sind die gleichen wie sonst. Ob sie beim Diabetes häufiger sind wie nach den gleichen Krankheiten sonst, vermag ich nicht zu sagen. In Anbetracht der herabgesetzten Gewebsresistenz und des günstigen Nährbodens für Bakterien, Spirillen, Hefe, Pilze usw. ist das theoretisch durchaus denkbar, ja sogar wahrscheinlich. Statistiken gibt es darüber

aber nicht. Sicher ist nur, daß eine Lungengangrän beim Diabetiker viel ernster zu bewerten ist als beim Nichtdiabetiker. Die Ausheilungschancen sind viel ungünstiger und die Gefahr der Sepsis größer. Trotzdem sah ich mehrere Fälle ausheilen. Neben der hier unerläßlichen Insulinbehandlung wirken Neosalvarsan und Kurzwelligdiathermie und vereinzelt auch Pneumothorax günstig. Die schon an und für sich schlechten chirurgischen Resultate scheinen beim Diabetiker sich noch ungünstiger zu gestalten, deshalb sollte man mit der operativen Indication sehr zurückhaltend sein und sie nur auf pleuranahe Höhlen beschränken.

d) Krankheiten der Verdauungsorgane.

Beschwerden von seiten des *Mundes* (abgesehen von den Zähnen), werden von Zuckerkranken selten angegeben. Hin und wieder wird über einen süßen Geschmack geklagt, der in vielen Fällen durch den Übertritt kleiner Zuckermengen in den Speichel bei sehr hohem Blutzucker bedingt ist (BECKER und KESTERMANN), manchmal aber wahrscheinlich durch den Reiz des Geweiszuckers auf die Geschmacksnerven [UMBER (Z)]. Eine weitere Klage bezieht sich auf Trockenheit im Munde. FABIAN und STARK haben die Speichelsekretion der Diabetiker gleichzeitig mit dem Magensaft während Dauersondierung des Magens mittels Coffeinprobetrunk studiert. Sie fanden dabei eine deutliche Herabsetzung der Speichelmenge von durchschnittlich 1,76 ccm beim Gesunden auf 0,586 beim Diabetiker ohne Insulin und 0,614 mit Insulin. Im umgekehrten Sinne verhalten sich die Konzentrationen der Chloride, Rhodane und Fermente. Das diastatische Ferment ist beim Diabetiker deutlich erhöht von 325 E in der Norm auf 610 beim insuliniierten Diabetiker und 729 beim Diabetiker ohne Insulin.

Ein Sonderkapitel sind die Zähne und ihre Nachbarschaft. JOSLIN (Z), der etwa 1100 seiner Kranken spezialistisch durch KENT untersuchen ließ, fand in 62% Caries. Diese Zahl liegt noch unter der von 90%, die das New Yorker Committee of Dental Health für 1000 Nichtdiabetiker im Alter von 10—70 Jahren angibt. Auch sonst habe ich nicht den Eindruck, daß die Zahn-caries bei Diabetikern häufiger ist als bei Nichtdiabetikern, wohl aber ist sie ausgedehnter und stärker. Sicher ist auch die Nachbarschaft häufiger einbezogen, so daß in 60% der Carieskranken eine Gingivitis gefunden wird, die von leichtesten Entzündungen bis zur schwersten Alveolarpyorrhöe sich entwickeln kann. Häufig werden auch die Zähne locker oder fallen aus. Die Lockerung kann in seltenen Fällen sogar ein Frühsymptom der Krankheit sein.

Sensationen von seiten des *Magens* sind bei Zuckerkranken relativ selten, der seltene „schmerzhafte Diabetes“ mit Attacken in der mittleren Oberbauchgegend dürfte wohl nach KATSCH auf eine gleichzeitig bestehende Pankreatitis zurückzuführen sein. Daß die diabetische Hyperappetenz zu leichten Druckbeschwerden bei zu reichlicher Nahrungsaufnahme führen kann, ist ohne weiteres verständlich.

Schon älteren Autoren wie KUTTNER und FABER war die verminderte Magensaftsekretion bei Zuckerkranken aufgefallen. Sie sprachen geradezu von einer Diabetikerachylie. Aus neueren Untersuchungen von WIECHMANN und GATZWEILER, KALK und P. MEYER, LAPP und DIEBOLD, BOLLER und ÜBERRACK, ALBERS, FENZ, FABIAN u. a. mit modernen Methoden geht übereinstimmend hervor, daß bei fraktionierter Ausheberung über die Hälfte der Diabetiker hypacid oder sogar anacid sind. Eine Insulininjektion erhöht, außer bei völliger Anacidität schlagartig die Magensaftsekretion. Wird diese häufiger wiederholt, so vermindert sich der Effekt, so daß insuliniierte Diabetiker keine höheren Aciditätswerte haben wie nichtinsuliniierte. Nach Fortlassen des Insulins kann es wieder

vorübergehend zu Anstiegen nach erneuten Injektionen kommen. Beziehungen zwischen Achylie und Schwere bzw. Dauer der Erkrankung liegen anscheinend nicht vor.

Die Ursachen dieses merkwürdigen sekretorischen Verhaltens des diabetischen Magens sind noch ganz unklar. Beziehungen zum Kochsalzstoffwechsel drängen sich natürlich auf, aber sie lassen sich nicht fassen. Sicher besteht kein Parallelismus zwischen Blut- und Magen-Cl; es gilt das höchstens für ganz extreme Fälle. Eher liegen vielleicht Beziehungen zwischen Magenacidität und Blutzuckerspiegel (BOLLER und UIBERACK) vor.

Neben der sekretorischen Leistung kann auch die motorische gestört sein. So fanden BOGDATJAN und OSTROWIDOFF Verzögerung der Magenentleerung, obwohl man bei den Achylien eher das Gegenteil erwarten sollte.

Mit Zunahme der Acidose verlangsamt sich die Magenentleerung, so daß es im Koma zu einer ausgesprochenen Pylorusstenose kommen kann. Schon im Präkoma kann sie so ausgesprochen sein, daß sie schon zu Verwehlungen mit organischen Stenosen und sogar zu chirurgischen Eingriffen geführt hat (vgl. S. 538).

Organische Magenerkrankungen, die sich erst während des Diabetes entwickelt haben, sind außerordentlich selten. Das gilt schon für die einfache Gastritis, soweit sie nicht Folge von Alkoholismus, Stauungen oder Leberleiden war, erst recht aber für Ulcera. JOSLIN sah unter seinen ersten 2700 Fällen bis 1922 überhaupt kein Geschwür und auch in den folgenden 15 Jahren nur 3, FALTA überhaupt keines. Nur LANDÉ verzeichnet in seinem Krankengut von 2100 Diabetikern die etwas größere Zahl von 22 Fällen. Diese Seltenheit hängt, wie schon FALTA (Z) vermutet hat, wahrscheinlich mit der meist bestehenden Anacidität zusammen.

Auch das Magencarcinom ist eine große Seltenheit, doch soll über diese Art Komplikationen an anderer Stelle (vgl. S. 530) berichtet werden.

Von Anomalien des *Darmes* ist am häufigsten die Obstipation. Im ganzen dürfte sie beim Diabetiker kaum vermehrt anzutreffen sein als bei Nichtzuckerkranken gleichen Alters. Daß trotzdem Beziehungen zum Diabetes vorliegen oder vorliegen können, geht aus den Beobachtungen empfindlicher Kranken mit sehr labilem Nervensystem hervor, die im allgemeinen zu Durchfall neigen, aber bei jeder Störung ihres Kohlehydratstoffwechsels sofort obstipiert sind.

Die nervös-reflektorische Genese dieser Obstipation liegt klar zutage. Daß die Verstopfung nicht häufiger ist, hängt wohl zum Teil mit der gemüsereichen Kost zusammen.

Diarrhöen sind weit seltener wie Obstipation, obwohl bei der weitverbreiteten Hyp- und Achylie des Magens das Gegenteil erwartet werden sollte. Während aber die Verstopfung immer eine harmlose Begleiterscheinung ist, können Diarrhöen sich sehr gefährlich auswirken. Infolge der verschlechterten Darmausnutzung gerät die ganze Diät- und Insulineinstellung ins Wanken. Vor allem kommt es leicht zu Hypoglykämien, weil die bisherige, auf höhere Kh-Resorption eingestellte Insulinmenge auf einmal nicht mehr genügenden Kh-Schutz hat. Manchmal können solche unvermittelten profusen Durchfälle aber auch der Vorbote eines Komas sein, wie wir in 2 eindrucksvollen Fällen beobachten konnten.

Die Ursache solcher Durchfälle sind nicht immer klar. Meist sind es akute oder chronische Enterocolitiden, manchmal auch Störungen der äußeren Sekretion des Pankreas, aber es bleibt ein Rest, in dem die Ätiologie unklar ist. Eine gleichzeitig bestehende Magenachylie kann auch nicht zur Erklärung herangezogen werden, da sie meist schon vorher bestanden hat. Die beste Therapie ist, wenn dies ohne Gefahr einer Acidose geht, ein Fasttag eventuell mit kleinen Mengen von heißem Tee, und in den Folgetagen Hafermehl oder Hafergrütze

(v. NOORDEN). Reichliche Flüssigkeitszufuhr von Tee, Suppen oder Rotwein muß die Wasserverluste ersetzen. Nötigenfalls kann das auch durch physiologische Kochsalz- oder Zuckerlösung rectal oder subcutan geschehen. Gegen Opium, ein altes Antidiabeticum, in Mengen von 3mal 10—20 Tropfen besteht in besonders stürmischen Fällen kein Bedenken, vor Ricinus möchte ich dagegen bei schweren Diabetikern dringend warnen.

e) Leber- und Gallenerkrankungen.

Bei der zentralen Stellung der *Leber* im Kh-Stoffwechsel als einem der wichtigsten Erfolgsorgane der Zuckerregulation war zu erwarten, daß beim Diabetes Krankheiten dieses großen Stoffwechsellaboratoriums sehr häufig sein würden, sei es, daß die Leber primär oder sekundär im Sinne eines Diabetes erkrankte. In der älteren Literatur ist auch häufig die Rede von Lebererkrankungen bei Diabetes. Schon QUINCKE (1876) und CLAUDE BERNARD (1877) beschrieben Kombinationen von Diabetes und Lebercirrhose. NAUNYN (Z) hat später geradezu von einem Leberdiabetes gesprochen, nachdem er bei 25 % seiner Kranken Leberveränderungen fand, ähnlich hoch ist der Hundertsatz (23 %) von v. NOORDEN (Z), bei GLÉNARD geht er sogar bis 60 % herauf. Diese hohen Zahlen werden natürlich nur dann erreicht, wenn jede Leberveränderung, auch die einer einfachen Größenzu- oder -abnahme mit eingerechnet werden. Ein großer Teil dieser Vergrößerungen hat aber mit dem Diabetes nichts zu tun, weder ursächlich noch als Folge. Es handelt sich dabei um Fettlebern, Stauungslebern, besonders bei Kombinationen von Diabetes mit Fettsucht, um Leberlues, Lebercarcinom usw. In allen diesen Fällen ist die Leberfunktion entweder gar nicht oder nur minimal gestört.

Wie aber steht es mit den viel wichtigeren Parenchymerkrankungen der Leber? HOFFMANN erwähnt noch 1893 in seinem Lehrbuch der Konstitutionskrankheiten, daß Lebercirrhose beim Diabetes nicht ganz selten ist. Sieht man die neueren Darstellungen des Diabetes in dieser Richtung durch, so findet man genau die entgegengesetzte Angabe. So hat JOSLIN (Z) in seinem Material von weit über 7000 Kranken nur 16mal eine Kombination von beiden Krankheiten gesehen, FALTA (Z) nur 6 mal (= 0,4 %). v. NOORDEN, dem das weitaus größte Material, das je ein Arzt von Zuckerkranken sah (über 27000 Fälle bis 1927) zur Verfügung stand, erwähnt näher nur den Broncediabetes. Im Material unserer Klinik sind es nur 5 Fälle von reiner, nicht bronzierter Lebercirrhose.

Auch andere Parenchymerkrankungen der Leber, selbst der Icterus catarrhalis, sind bei Diabetikern so selten, daß hier nur ein zufälliges Zusammentreffen vorliegen kann. Da, wo eine Kombination von Diabetes und Lebercirrhose vorliegt, ist sie aber keineswegs gleichgültig. In sämtlichen Fällen von JOSLIN (Z) wirkte das Hinzutreten der Lebercirrhose verschlimmernd, was mit der Störung der glykogenbildenden Funktion der Leber in Beziehung gebracht wird. Nur ganz außerordentlich selten kann einmal die entgegengesetzte Wirkung eintreten, wie 3 ältere Beobachtungen von QUINCKE (1876) und CLAUDE BERNARD (1877) und PUSINELLI (1893) und neue jüngere von BORDLEY und STRECK zeigen. Die letztere aus der Würzburger Klinik ist so ungewöhnlich und merkwürdig, daß sie mit den histologischen Befunden kurz mitgeteilt sei:

68jähriger Beamter, L. D., seit 1928 in klinischer Beobachtung, schon bei der ersten Untersuchung auffallend harter Lebertumor, deutliche Arteriosklerose. Kh-Toleranz 70 g bei 20 E Insulin.

Juni 1932 starker Ascites mit Zunahme der Lebervergrößerung. Rapide Steigerung der Zuckertoleranz, selbst 150 g Traubenzucker am Tage machen weder Glykosurie noch Hyperglykämie (August 1932). Am 10. 10. 32 Exitus letalis. Bei der Autopsie Leber und Pankreas cirrhose mit Polyserositis, hochgradige Arteriosklerose und Schrumpfnieren sowie

terminal Bronchopneumonie. Histologisch diffus ausgedehnte Pankreascirrhose mit starker bindegewebiger Durchsetzung. Ursprüngliche Inseln nicht mehr nachweisbar.

Herr Prof. HERXHEIMER-Wiesbaden, einer der besten Kenner der Pathologie des Diabetes, der auf unsere Bitte die Präparate gleichfalls durchsah, berichtete uns, daß er einen ganz ähnlichen Fall obduziert habe. Auch er war der Ansicht, daß von einer Beseitigung des Diabetes im Sinne einer Heilung der Pankreaserkrankung angesichts der schweren Parenchymatrophie und des Inselunterganges nicht gesprochen werden kann.

Tatsächlich bleibt es rätselhaft, wie ein derartig geschädigtes Pankreas einen fast wieder normal gewordenen Kh-Stoffwechsel ermöglichen konnte. Leider wurde die histologische Untersuchung der Hypophyse, die vielleicht Aufschluß ergeben hätte, damals unterlassen. Auch an die Möglichkeit einer mit Hypoglykämie einhergehenden Leberschädigung muß gedacht werden, da bei der akuten Leberatrophie im Endstadium Hypoglykämien von 48 mg-% (RABINOWITSCH) oder sogar 10 mg-% (MEULENGRACHT) beobachtet wurden. ENGEL beschrieb kürzlich eine Spontanhypoglykämie bei primärem Leberkrebs.

Eine besondere, auch sehr seltene Form der Lebercirrhose liegt beim Bronzediabetes vor, von dem wir 12 Fälle beobachten konnten. SHELDON hat aus der gesamten Weltliteratur nur 311 Fälle zusammenstellen können, wobei zu bedenken ist, daß viele Beobachtungen, so auch unsere eigenen, nicht gesondert publiziert werden.

Die charakteristischen Zeichen dieser Krankheitsform sind die Kombinationen von allen Zeichen des Diabetes und der Lebercirrhose mit einer braun-gelben, manchmal kupfernen Bronzefärbung der gesamten Haut und manchmal auch der Schleimhäute. An den inneren Organen, besonders des Abdomens, ist die Bronzierung meist am stärksten ausgesprochen, wobei manchmal die Haut freibleiben kann. Es gibt auch einen Bronzediabetes ohne Diabetes, d. h. der Pigmentierungsprozeß braucht nicht Pankreasschädigungen einzuschließen. Maßgebend ist, ob und wie weit die Pigmenteirrhose nicht nur die Leber, sondern auch das Pankreas ergriffen hat.

Das Pigment ist sehr eisenreich, wahrscheinlich Hämochromogen oder ein Derivat davon. SHELDON sieht in seiner ausgezeichneten Monographie das Wesen der Stoffwechsellentgleisung einmal in einer Störung des Melaninstoffwechsels mit Ablagerung von Hämo-fuscin in kleinen Muskeln und Bindegewebe sowie tieferen Schichten der Epidermis und ferner in der Bildung eines eisenreichen Pigments in fast allen Geweben.

Die genaue chemische Natur dieses Pigmentes und seine Entstehung ist vorläufig noch immer ungeklärt. Bei der Beurteilung der Pigmentierung sind Verwechslungen mit M. Addison möglich, doch ist die Farbstoffablagerung bei der letzteren Krankheit sehr viel dunkler und vor allem an den Schleimhäuten fleckweise vorhanden. Der Nachweis eines gleichzeitig bestehenden Diabetes sichert aber wohl in fast allen Fällen die Diagnose. Fehlt dieser, so kann die Erkennung schwierig sein, zumal wir 2mal Kombinationen von bronzierter Cirrhose mit Addison beobachteten (allerdings ohne Obduktion).

Hinsichtlich der Behandlung des Bronzediabetes weist JOSLIN daraufhin, daß diese Kranken in der Regel sehr hohe Insulindosen erfordern, in einem seiner 17 Fälle bis zu 1680 E täglich. Aus eigener Erfahrung kann ich das höchstens in dem Sinne bestätigen, daß infolge der notwendigen größeren Kh-Zufuhr von etwa 200 g auch der Insulinbedarf ansteigt.

Wichtiger als die Erkrankungen der Leber sind unter den Kombinationen und Begleitkrankheiten des Diabetes im Abdomen *Gallensteine, Gallenblasen- und Gallenwegsentzündungen*.

KATSCH und sein Schüler WÖHRMANN haben auf diese Kombinationen vor einiger Zeit hingewiesen, nachdem früher NAUNYN (Z) solche Zusammenhänge ganz ablehnte und v. NOORDEN nur bei 2,3% seiner Kranken gleichzeitig Gallen-

wegsleiden fand. KATSCH sprach geradezu vom Diabetes als „der zweiten Krankheit“ und sein Schüler WÖHRMANN fand bei 703 seiner in Mergentheim behandelten Diabetiker in 24% eine alte oder frische Cholecystitis. Diese Zahlen sind aber rein lokal gebunden, da Mergentheim in erster Linie von Gallekranken und erst in 2. Linie von Diabetikern aufgesucht wird. In unserem eigenen Material waren solche Zusammenhänge nur in etwa 5% mit einiger Sicherheit festzustellen. In ähnlicher Höhe berechnen sich auch die Zahlen anderer Autoren, nur FERGER gibt für ein allerdings sehr kleines Material 10% an, während auf der anderen Seite LANDÉ Zusammenhänge ganz leugnet. Trotzdem kann es keinem Zweifel unterliegen, daß Gallensteine bei Diabetikern häufiger sind als bei Nichtdiabetikern gleicher Altersklassen. Am deutlichsten geht das aus den Sektionsbefunden von WARREN hervor, der bei 25,3% seiner diabetischen Leichen Gallensteine fand gegenüber sonst nur 13,5% bei gleichaltrigen Nichtzuckerkranken. Im Leben ist nur ein kleiner Teil dieser Steine nachweisbar oder macht Beschwerden. Nach JOSLIN sind es 5%. Wenn man bedenkt, daß z. B. RABINOWITSCH bei 80% seiner Gallensteinkranken zeitweise eine Hyperglykämie fand, eine Zahl, die mir reichlich hoch gegriffen scheint, so läßt sich nicht leugnen, daß Gallensteine häufiger den Kh-Stoffwechsel in Mitleidenschaft ziehen. Dafür sprechen mir auch mehrfache Beobachtungen bei mit Diabetes Belasteten, die nach jedem Gallensteinanfall einige Zeit manifeste Diabetiker wurden, während hinterher wieder eine sehr gute Toleranz bestand oder die Erkrankung ganz latent wurde. Auch ist es eine bekannte Tatsache, daß ein manifester Diabetes durch Gallensteinanfalle oder Gallenwegserkrankungen akut verschlimmert wird, ohne daß es zu Temperatursteigerungen oder nachweisbarer Infektion gekommen wäre. Im ganzen prädisponieren Gallenblasenentzündungen, wie RABINOWITSCH mit Recht feststellt, stärker zu Diabetes und verschlimmern ihn häufiger als blande Steinanfalle.

Die zweifellos nachgewiesenen, wenn auch sicher zum Teil übertriebenen Zusammenhänge sind bei den anatomischen Verhältnissen nicht schwer zu verstehen. Gallenblase und untere Gallenwege sind dem Pankreas engst benachbart. Schon mechanische Alterationen sind möglich, ferner ein Übergreifen von Entzündungen auf die Nachbarschaft und schließlich auch reflektorische Einwirkungen. Beim Magen sehen wir ähnliches. Auch hier können z. B. Ulcera die innere Sekretion des Pankreas beeinflussen, und zwar wie LASCH an unserer Klinik zeigte, im Sinne einer Hypoglykämie, die meist nicht erkannt wird.

Für die Behandlung der Gallenblasenerkrankungen bei Diabetikern gelten die gleichen Richtlinien wie sonst. Auch in der chirurgischen Indikation braucht man heute nicht vorsichtiger zu sein. RABINOWITSCH fand bei seinen Kranken nur eine Mortalität von 4%, die sogar unter der Zahl von 5,5% bei Nichtdiabetikern lag.

f) Andere Pankreaserkrankungen.

Seit HANSEMANN, LOMBROSO und HERXHEIMER sind immer wieder Beziehungen zwischen innerer und äußerer Pankreassekretion behauptet worden. PRATT und SPOONER haben sie in der Richtung gesucht, daß eine Störung der äußeren Sekretion eine Verminderung der inneren Sekretion zur Folge habe. Es ist das große Verdienst besonders von LA BARRE und seinen Mitarbeitern, die hier bestehenden gegenseitigen Beeinflussungen durch glänzende Experimente weitgehend aufgeklärt zu haben. Sie konnten vor allem zeigen, daß eine Behinderung des Abflusses des äußeren Pankreassekrets zu einer Verminderung der Insulinsekretion führt, wobei die Frage noch offen ist, ob es sich um eine verminderte Bildung in den LANGERHANSschen Inseln oder eine vermehrte Inaktivierung des in normaler Menge gebildeten Insulins in der Blutbahn handelt. Nach Entartung des Pankreas infolge Unterbindung des Ausführungsganges

kommt die Insulinwirkung nach Zuckereinjektion wieder vermehrt zur Geltung. Umgekehrt führt eine Hyperinsulinämie zu einer deutlichen Abnahme der äußeren Pankreassekretion.

In der Klinik sind 3 Beziehungen möglich, entweder könnte ein Diabetes, d. h. eine Erkrankung der inkretorischen Elemente auf die exkretorischen übergehen oder eine primäre exkretorische Erkrankung bezieht das inkretorische System mit ein. Schließlich könnten beide Veränderungen auch unabhängig voneinander auftreten, wobei noch zu entscheiden wäre, wie die eine die andere beeinflusst. Soweit bisher Untersuchungen vorliegen, scheint entgegen den Verhältnissen beim Magen der Diabetes nur selten Störungen der äußeren Sekretion herbeizuführen. Nur einige amerikanische Autoren (JONES, CASTLE, MULLHOLLAND und BAILEY) geben an, häufiger eine verminderte Wirksamkeit der Pankreasfermente gefunden zu haben. Wenn überhaupt Abweichungen vorhanden sind, so kommt es zu einer Hypochylie, aber anscheinend nie, was Tierexperimente über den Antagonismus von äußerer und innerer Sekretion nahelegen würden, zu einer Hypersekretion. Tatsächlich ist ein Übergreifen der Inselerkrankung auf das exkretorische Gewebssystem bisher meines Wissens nie beschrieben worden. Es hängt das wohl mit der weitgehenden

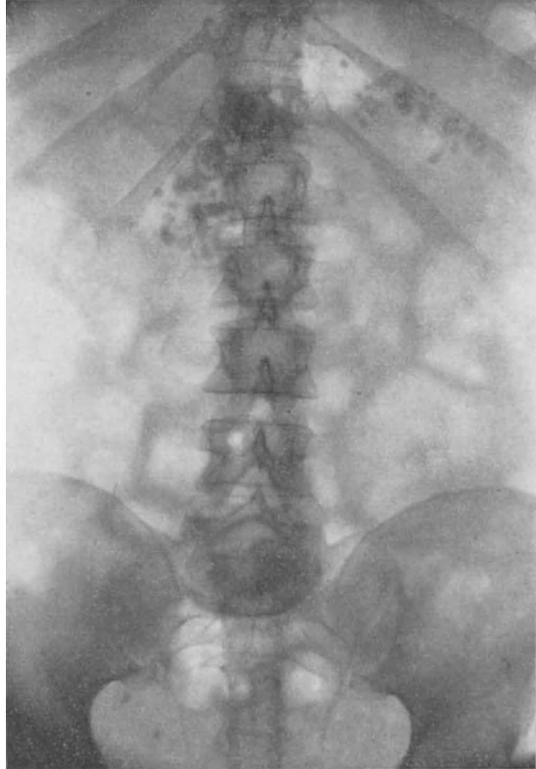


Abb. 8. Pankreassteine (eigene Beobachtung).

Sonderstellung des Inselapparates, der bei gewissen Tieren auch makroskopisch vom exkretorischen System getrennt ist, zusammen.

In Analogie zu den Tierexperimenten von LA BARRE, HOUSSAY u. a. können Pankreassteine, die einzelne Teile des Gangsystems verschließen können, zur Entwicklung eines Diabetes Anlaß geben. CAWLEY hat schon 1788 anscheinend zuerst einen solchen Fall autoptisch beschrieben.

Pankreassteine sind außerordentlich selten. SEEGER hat bis 1928 nur 104 Fälle aus der Literatur zusammenstellen können, in dem großen Material der Mayo-Klinik fanden sich allerdings allein 25, OSER berichtete über 70, von denen 24 einen Diabetes oder eine Glykosurie aufwiesen. LAZARUS fand Störungen des Kh-Stoffwechsels sogar in 45% der Fälle. JOSLIN (Z) verzeichnet in seinem großen Material nur 3 Fälle.

Ich verfüge über 2 derartige Beobachtungen, von denen die eine hier kurz wiedergegeben sei:

51jähriger Reichsbahnoberrat K. Dy. 29. 4. 31 in bewußtlosem Zustand von Mergentheim in die Klinik eingeliefert. Anamnese von den Angehörigen: anscheinend keine erbliche

Belastung, häufiges Potatorium. 1927 Auftreten eines Diabetes, anscheinend auch damals schon Lebervergrößerung, zeitweise leichter Ikterus. Seit August 1930 zunehmender Ascites und Insulinbehandlung, von SCHÖNDUBE-Frankfurt a. M. Pankreassteine vermutet.

Bei der Aufnahme Coma hepaticum mit typischem Foetor, Subikterus, Urobilin und Urobilinogen ++, starker Ascites, Leber nicht zu fühlen. Im Urin 28,99 g Zucker, Aceton +, Blutzucker 0,280%, Rest-N 38 mg-%. In der Folgezeit Kh-Stoffwechsel bei 80—100 g Kh und 50—70 E Insulin normalisiert. Auf hochprozentige i. v. NaCl-Lösungen, Cardiazol, Lobelin Beseitigung des ausgesprochenen Komas, aber meist mehr oder weniger desorientiert, meist kritiklose Euphorie, heiratet in diesem Zustand seine Haushälterin.

Röntgenologisch (vgl. Abb. 8) ein breites Band von Kalkschatten, die mindestens zum Teil auf Pankreassteine sehr verdächtig sind. 6,6 Liter Ascitespunktion mit $s = 1007$, Rivalta neg., steril. 5. 6. nach vorausgegangener leicht fieberhafter Bronchitis erneutes schweres Koma mit Exitus am 6. 6.

Klinische Diagnose. Lebercirrhose mit Ascites und varikösen Blutungen, hochgradige Chalikose von Gallenblase und Pankreas mit Diabetes (Pankreascirrhose?). Bronchopneumonische Herde?

Obduktion (Dr. WILLER vom Pathologischen Institut Würzburg). Anatomische Diagnose: Pankreassteine, Ranula pancreatica, Atrophie des Pankreas, Lebercirrhose, Oesophagusvaricen, Ascites, Bronchopneumonie, Lungenödem. Zahlreiche Steine bis zu Kirschkerndgröße. Pankreasparenchym bis auf makroskopisch kaum erkennbare Reste reduziert und durch hartes und derbes Narbengewebe ersetzt. Keine Gallensteine.

Der Diabetes ist in diesem Falle wohl durch die Pankreassteine mit anschließender Cirrhose bedingt.

Die Diagnose wird oft durch typische Kolikanfälle, die meistens in der Mitte des Abdomens lokalisiert werden, nahegelegt, wenn Magen oder Gallenblasenuntersuchung dafür keinen Grund abgeben. Oft machen sie keine Symptome, erst das Röntgenverfahren, auch hier die beste diagnostische Methode, deckt sie auf, allerdings auch nicht in allen Fällen. In allen diesen Fällen kommt es nicht nur zu partiellen Sekretstauungen, sondern auch zu Entzündungen der Ausführungsgänge und meist auch des exkretorischen Parenchym, d. h. zu einer lokalen oder diffusen Pankreatitis. Auch Cysten und Pseudocysten oder Tumoren des Pankreas oder seiner Nachbarschaft können so wirken.

Weit wichtiger als Stauungserscheinungen ist, ganz unabhängig von ihrer Genese, die Pankreatitis. Seltener ist es die akute Form mit oder ohne Fettgewebsnekrose. Dazu gehören auch schwere stumpfe oder blutige Verletzungen, für die auf S. 487 und 488 2 Beispiele gegeben wurden. WARFIELD hat 11 Fälle von Diabetes im Anschluß an eine akute Pankreatitis zusammengestellt, darunter 4 aus eigener Beobachtung. (Weitere Literatur bei JOSLIN und FALTA.)

Häufiger, wenn auch im ganzen immer noch recht selten, ist eine chronische Pankreatitis die Auslösung eines D. m. FALTA (Z) weist hier vor allem auf die luische Genese hin und führt mehrere Fälle der Literatur an. Ich habe niemals einen derartigen Fall gesehen. Der exakte Nachweis, daß bei einem Luetiker auch das Pankreas spezifisch erkrankt ist, kann allerdings nur autoptisch erbracht werden. Die Bedeutung der Lues für den Diabetes wird zweifellos erheblich überschätzt, nur etwa 2% der Diabetiker haben eine luische Anamnese oder einen positiven Wassermann. Die sekundäre Lues soll nach SANTOLAMA häufiger mit erhöhten Blutzuckerwerten einhergehen. Die Lues kommt nach SCHLAGENHAUFER am Pankreas sowohl als indurative wie als interstitielle und gummöse Form vor. Antiluische Behandlung führt in seltenen Fällen nicht nur zur Ausheilung der Lues, sondern auch des Diabetes.

g) Andere Stoffwechsel- und innersekretorische Erkrankungen.

Von anderweitigen Krankheiten des Stoffwechsels und der inneren Sekretion ist am wichtigsten die Kombination von Fettsucht mit D. m. Sie ist so häufig, daß hier zweifellos kausale Beziehungen vorliegen. Besonders JOSLIN (Z) hat diese Zusammenhänge betont. Er weist darauf hin, daß jenseits des 50. Lebens-

jahres bei Untergewichtigen Diabetes sehr selten auftritt. Unter 3000 Fällen von JOSLIN und ADAMS befand sich keiner, der bei Beginn der Erkrankung ein stärkeres Untergewicht hatte (20—30%). Unter etwa 4596 seiner Kranken bestand in 78,5% bei den Männern, in 83,3% bei den Frauen eine Übergewichtigkeit von mindestens 5%. Von einer Fettsucht kann aber erst bei einer Übergewichtigkeit von mindestens 20% gesprochen werden. Eine solche bestand bei 51% der diabetischen Männer und 59,3% der diabetischen Frauen in JOSLINS großem Material. Etwas niedriger liegen die Zahlen von v. NOORDEN (Z) (etwa 35%) und SECKEL (unter UMBER) (34%) und unsere eigenen Werte (38%). Maßgebend für eine richtige Beurteilung ist natürlich nicht das Gewicht beim Eintritt in die Behandlung des jeweiligen Beobachters, sondern dasjenige bei Ausbruch des Diabetes, der dann meistens die 2. Krankheit ist. Es kann also keinem Zweifel unterliegen, daß die Fettsucht zum Diabetes disponiert. In einem kleinen Teil der Fälle spielen hier erbliche Faktoren eine wichtige Rolle, denn die Fettsucht wird in noch höherem Grade vererbt wie der Diabetes mellitus. Die Angaben schwanken hier zwischen 40—70% (Lit. bei HANHART), wenn man von den extrem hohen Zahlen von J. BAUER und A. GIGON mit etwa 90% absieht. Beide Erbfaktoren kommen aber gehäuft in den gleichen Familien vor, wenn darüber auch leider kein ähnlich großes, erbstatistisches Material vorliegt wie für jede der beiden Krankheiten einzeln.

Trotzdem ist v. NOORDEN (Z) durchaus darin zuzustimmen, daß es sich bei den fettsüchtigen Diabetikern ganz vorwiegend um die exogene sog. Mastfettsucht handelt. Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß auch die Verarbeitung des Fettes die LANGERHANSschen Inseln beansprucht. Besonders schön zeigen das die Tierexperimente von ALLEN, der bei unvollständig pankreasektomierten Hunden durch Überernährung besonders mit Fetten einen Diabetes erzeugen konnte. Weiter sprechen in dieser Richtung die zahlreichen Beobachtungen von Fettsüchtigen mit latentem Diabetes, deren Krankheit manifest wird, sobald ein gewisses kritisches Gewicht überschritten wird. Am beweiskräftigsten erscheint mir aber das erzwungene Massenexperiment des I. Weltkrieges, das mit zunehmender Unterernährung den Diabetes immer leichter und seltener werden sah, so daß damals zahlreiche scheinbare oder wirkliche Heilungen beobachtet wurden. Im gegenwärtigen Kriege scheinen sich die Verhältnisse nach den Erfahrungen unserer Diabetikerambulanz ähnlich zu entwickeln.

Die zweite große Stoffwechselkrankheit, die Gicht, tritt an Bedeutung gegenüber der Fettsucht als Komplikation weit zurück. Verbindungen von Diabetes mellitus und Gicht kommen vor, sind aber doch im ganzen sehr selten. Über ein etwas größeres Material verfügen nur solche Länder, in denen die Gicht häufiger ist, so England (z. B. PROUT, BENICE-JONES, DUCKWORTH u. a.) und Frankreich (CLAUDE BERNARD, CHARCOT, BOUCHARDAT, BOURCHARD u. a., Lit. bei v. NOORDEN (Z)). Allerdings berichtet neuerdings VIOLLE nur über 1% der Gichtiker, die Diabetes haben. v. NOORDEN sah unter 6000 von ihm beobachteten Diabetikern immerhin in 3,8% echte Gicht, UMBER (Z) fand sie noch häufiger (5%), während JOSLIN (Z) angibt, unter 10000 Diabetikern nur 5mal diese Kombination gefunden zu haben. In unserem eigenen Material lag sie nur in 1,2% der Fälle vor. Auch hier bestehen sicher erbliche Beziehungen, wenn sie auch noch ganz ungenügend erforscht sind. v. NOORDEN (Z) weist darauf hin, daß der Diabetes in diesen Kombinationsfällen durch besonders hohe Blutzuckerwerte und große Resistenz gegen therapeutische Maßnahmen gekennzeichnet sei. Trotzdem handelt es sich meist um leichte Formen von Gicht [v. NOORDEN, UMBER (Z) u. a.], immerhin führte in einer Beobachtung von UMBER (Z) ein akuter Gichtanfall einmal in der Vorinsulinära zum tödlichen Koma.

Meist ist die Gicht die erste Erkrankung, manchmal sistieren dann mit Eintreten des Diabetes die Anfälle. Französische Autoren beschrieben einen Diabetes alternans im Sinne eines Wechsels von gichtischen und glykosurischen Anfällen. Eine später einsetzende Gicht verschlimmert meist den Diabetes, worauf schon BOUCHARDAT hinwies.

Die Therapie der Kombination dieser beiden Stoffwechselkrankheiten ist so zu leiten, daß sie beiden Krankheiten gerecht wird, also in Gestalt einer purinarmen Diabetikerkost, die sich ohne Schwierigkeiten durchführen läßt.

Bei den innigen Wechselwirkungen der innersekretorischen Drüsen untereinander war es von vornherein zu erwarten, daß Kombinationen von D. m. mit anderen Inkretkrankheiten vorkommen. Tatsächlich sind ja auch polyglanduläre Insuffizienzen häufiger wie meist angenommen wird, wenn auch oft eine Inkretdrüse so sehr im Vordergrund steht, daß die Erkrankung als monoglandulär imponiert. Für den D. m. ist das sicher die Regel.

Von innersekretorischen Störungen bei der Zuckerkrankheit sind am häufigsten solche auf dem Gebiet der **Sexualorgane**. Hier dürfte es sich aber weniger um Kombinationen als um Komplikationen und Folgeerscheinungen des Grundleidens handeln. Ein großer Teil der Diabetiker beiderlei Geschlechts wird durch seine Krankheit impotent. Beim Manne ist dies manchmal sogar das erste Symptom der Krankheit, das ihn zum Arzte führt. Es handelt sich dabei zunächst um ein auffallendes Nachlassen der Libido, das schließlich zu einer Aufhebung sowohl der potestas coeundi wie generandi führt. Für die Frauen gilt Entsprechendes, doch soll auf die Frage der Gravidität später (S. 531) gesondert eingegangen werden. Manchmal — v. NOORDEN fand das bei etwa 1% seiner Kranken — geht dieser Schwäche eine gesteigerte Libido voraus, meist nur eine kurze Zeit, ähnlich wie auch bei anderen innersekretorischen Leiden. In v. NOORDENS (Z) großem Material klagten über die Hälfte seiner männlichen Kranken in zeugungsfähigem Alter über Potenzstörungen. Für die letzten Jahre scheint mir diese Zahl reichlich hoch gegriffen. Der Grund liegt klar zutage. Im allgemeinen besteht ein gewisser, allerdings keineswegs gesetzmäßiger Parallelismus zwischen Schwere der Krankheit und Stärke der sexuellen Störungen.

Die Schwere des Diabetes aber hat dank der fortschreitenden Therapie im Laufe der Jahrzehnte rapid abgenommen. Die Kranken begeben sich auch weit eher in ärztliche Behandlung wie früher. Glücklicherweise handelt es sich in der Mehrzahl der Fälle um reversible Störungen, die mit einer Normalisierung des Kh-Stoffwechsels sich bessern oder ganz verschwinden können. Dabei scheint es ziemlich gleichgültig zu sein, ob der therapeutische Effekt durch Diät allein oder durch Kombination mit Insulin erzielt wird. Vielleicht wird der Effekt durch zusätzliches Insulin noch etwas verbessert. v. NOORDEN und ISAAC sahen zusätzliche günstige Wirkungen durch i.v. Injektionen kleiner Mengen von Thorium-X (30—50 El. st.-Einh.).

Besonders eng sind die Beziehungen zwischen Inselapparat und *Hypophyse* BARTELSHEIMER hat diesen Fragen kürzlich eine erschöpfende experimentelle und klinische Studie mit umfassender Literatur gewidmet. Wenn ich ihm auch in dem Bestreben, beim echten Diabetes weitgehend hypophysäre Störungen aufzudecken, nicht überall folgen kann, so sind doch solche Züge zweifellos häufiger wie bisher angenommen wurde, so daß die monographische Bearbeitung des ganzen Problemkreises zweifellos sehr verdienstlich ist. SAMUELS glaubt in jedem Falle von Diabetes eine primäre Hypophysenstörung durch eine besondere spektroskopische Methode nachweisen zu können und leitet daraus eine Kurzwellenbestrahlung der Hypophyse als Diabetesbehandlung ab.

Es sind vor allem 2 Hypophysenerkrankungen, die in einem hohen Prozentsatz mit Störungen des Kh-Stoffwechsels einhergehen, die Akromegalie und die CUSHINGSche Krankheit.

Unter 100 Fällen von ausgesprochener *Akromegalie* fanden DAVIDOFF und CUSHING in 25% der Fälle eine Glykosurie, bei 12% einen Diabetes. BORCHARD errechnet auf Grund der älteren Literatur sogar 40%, in denen sich bei Akromegalen später ein echter Diabetes entwickelt. ATKINSON fand bei 780 von ihm gesammelten Fällen in 33% eine Glykosurie. COLWELL sowie DAVIDOFF und CUSHING konnten in vielen Fällen von akromegalem Diabetes typische Veränderungen am Inselorgan feststellen, allerdings gilt das nicht ausnahmslos [Lit. bei Falta (Z)]. Der Akromegaliadiabetes zeigt in vielen Fällen, aber auch hier nicht gesetzmäßig, gewisse Besonderheiten gegenüber dem primären Insel diabetes, gewisse Unabhängigkeit der Glykosurie von der Höhe der Kh-Zufuhr, verminderte Ansprechbarkeit auf Insulin bis zur weitgehenden Resistenz, wie sie auch bei traumatischen Schädigungen und Tumoren der Hypophyse vorkommen kann (eigene Beobachtungen), selten sogar paradoxe Reaktionen auf Insulin (MAINZER und JOEL, FALTA), schubweises Auftreten der diabetischen Erscheinungen (J. JOHN), Neigung zu Polyurien (GAVAZZENT) und Xanthomatose (RALLI, NOOTHOVEN, VAN GOOR und SCHALY). Ursache dieser abweichenden Erscheinungen dürfte wohl eine Überfunktion des Hypophysenvorderlappens sein (vgl. dazu auch BARTELSHEIMER).

Ein ähnliches eigenartiges Verhalten des Kh-Stoffwechsels zeigen auch Kranke ohne nachweisbare Akromegalie, trotzdem auch hier wohl auf hypophysärer Grundlage:

45jährige Kranke A. Sch., seit 1937 diabetisch, 1940—1942 viele Monate jedes Jahr in klinischer Beobachtung. Bei gleichbleibender Insulin- und Kh-Zufuhr ein dauerndes periodisches Schwanken von Glykosurie und Hyperglykämie, das bei absoluter Zuverlässigkeit der Kranken in Wellenform verläuft.

Abb. 9 und 10 bringen typische Ausschnitte aus den Kurven verschiedener Monate.

Bei der CUSHINGschen Krankheit, dem basophilen Adenom des Hypophysenvorderlappens, besteht gleichfalls sehr häufig eine Glykosurie (nach DAVIDOFF und CUSHING in 25%) und in 15—50% der Fälle ein echter Diabetes (RAAB, KYLIN, BARTELHEIMER u. a., Lit. bei BARTELHEIMER).

Während CUSHING selbst und die meisten anderen Beobachter die schwere Störung des Kh-Stoffwechsels auf die vermehrte Hypophysenfunktion zurückführen, ist J. BAUER geneigt, die Glykosurie ebenso wie die fast nie fehlende Hypertonie der fast stets vorhandenen Nebennierenrindenhypertrophie und -überfunktion zur Last zu legen.

Während das Auftreten der Glykosurie leicht auf eine Übersekretion des diabetogenen kontrainsulären Hypophysenvorderlappenhormons (HOUSSAY, LUCKE u. a.) zurückgeführt werden kann, bereitet die Entstehung eines echten insulären Diabetes dem Verständnis doch erhebliche Schwierigkeiten. Ich möchte glauben, daß dabei 2 Faktoren eine maßgebende Rolle spielen, einmal die Überbeanspruchung des Inselapparates durch das Bestreben, die hypophysären Hyperglykämien zu kompensieren und zweitens ein von Haus aus minderwertiges Pankreas, das diesen Aufgaben auf die Dauer nicht gewachsen ist. Daß dazu noch direkte schädigende Einwirkungen des kontrainsulären Hormons auf den Inselapparat sich hinzugesellen, ist möglich, aber schwer zu beweisen.

Das Zusammentreffen von *Diabetes insipidus* und Diabetes mellitus ist außerordentlich selten. Selbst Kliniker mit so großer Erfahrung wie v. NOORDEN, JOSLIN (Z), UMBER (Z), FALTA (Z) u. a. scheinen es selbst nicht beobachtet zu haben. JOSLIN erwähnt nur 3 solche Fälle von ALLEN und ROWNTREE sowie LAWRENCE und McCANCE. Eine eigene Beobachtung sei dem hinzugefügt:

29jährige Frau, B. W., ohne erbliche Belastung, 1924 nach der 3. Geburt auffallende Gewichtszunahme mit starkem Durst, großer Mattigkeit, vermehrtem Haarwuchs im Gesicht, verstärkten und verlängerten Menses. 1927 120 kg, Wasseraufnahme täglich etwa 20 Liter

(nachts Eimer am Bett). Anfang Dezember 1927 zuerst Auftreten von Fieber und weiterer Steigerung des Durstes, damals Feststellung von Zucker, Entwicklung starker Stumpfheit.

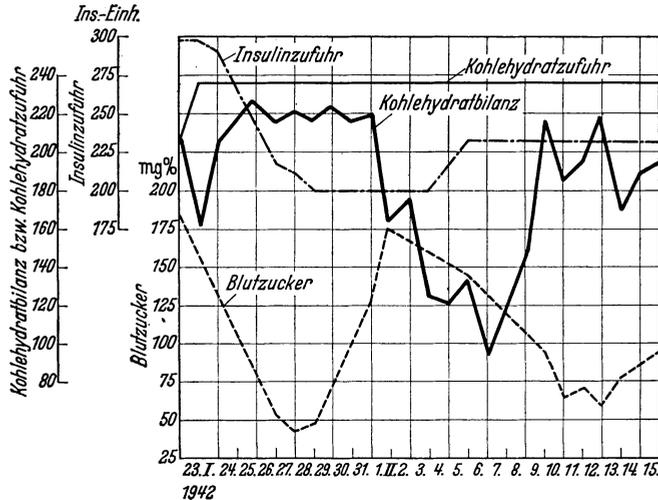


Abb. 9. 1. Beispiel für die periodischen Schwankungen der Kohlenhydratbilanz bei annähernd gleichbleibender Kohlenhydrat- und Insulinzufuhr bei hypophysärem Diabetes. (Hohe Zufuhren.)

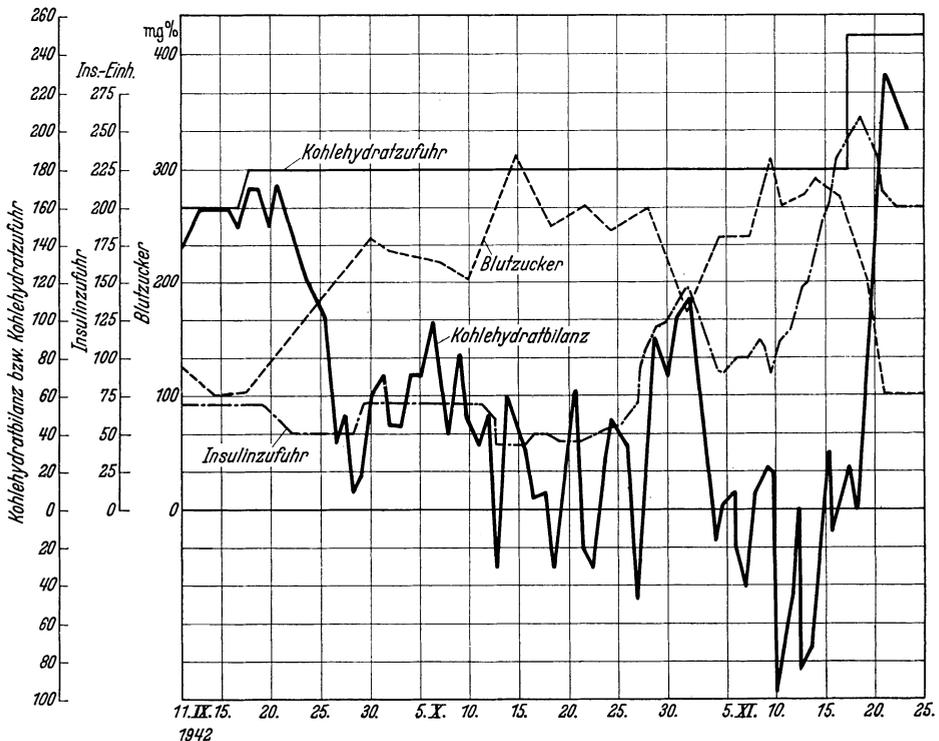


Abb. 10. 2. Beispiel für periodische Schwankungen der Kohlenhydratbilanz bei annähernd gleichbleibender Kohlenhydrat- und Insulinzufuhr bei hypophysärem Diabetes (mittlere Kh- und niedrige Insulinzufuhren).

Bei der Aufnahme in die Klinik am 23. 12. 27 123,8 kg bei 159,5 cm Größe. Enorme Fettpolster, besonders am Stamm, Bauchumfang 153 cm, Bartwuchs an Kinn und Backen. 39,3° Fieber, Herz verbreitert, Leber und Milz vergrößert. Röntgenologisch Vergrößerung

der Sella turcica. Im Urin (4570 ccm) 3,2% Zucker = 147,2 g, Aceton +, Acetessig negativ. Eiweißproben positiv, im Sediment vereinzelte weiße und rote Blutkörperchen sowie hyaline Zylinder.

Am 24./25. Dezember bei 60 g Brot und 1 Liter Milch 6700 ccm Urin mit 147,4 g Zucker. Am 25. 12. Fieber bis 41,7°, 60 Atemfrequenz, zunehmende Bewußtlosigkeit, Tod trotz Insulin und Kreislaufmittel.

Klinische Diagnose: Polyglanduläre Erkrankung mit Hypophysentumor, Diabetes insipidus und mellitus. Adipositas permagna, zentrales Fieber (?), Herzinsuffizienz, Nephropathie. Pathologisch-anatomisch (Prof. KIRCH): cystischer Hypophysentumor (2,3:1,1 cm) mit Blutung, ohne erkennbaren Druck auf benachbarte Nerven. Atrophie des Pankreas, käsige Herde in der linken Nebenniere. Einige Cysten in beiden Ovarien, deutlicher Thymusfettkörper mit Parenchymresten. Im übrigen hochgradige allgemeine Adipositas mit starker Fettleber, weit offenes Foramen ovale.

Mikroskopisch: Hypophyse fast völlig zerstört und durch eine große Cyste mit blutigem Inhalt ersetzt. Kein Anhalt für Tumor oder Tuberkulose. Im Pankreas Läppchen klein und durch viel Bindegewebe ersetzt. LANGERHANSsche Inseln nicht mehr zu erkennen. Schilddrüse ohne besonderen Befund. In der linken Nebenniere typisch tuberkulöser Käseherd mit miliaren Knötchen in der Nachbarschaft. Keine Pneumonie.

In diesem ebenso seltenen wie bemerkenswerten Falle war das primäre Leiden der Diabetes insipidus, an den sich anscheinend erst in den letzten Lebenswochen der Diabetes mellitus anschloß. Zugrunde lag die schwere cystische Zerstörung der Hypophyse. Bei dem weitgehenden Schwunde auch des Vorderlappens der Hypophyse mit dem Ausfall des kontrainsulären Hormons war zunächst ein Diabetes kaum zu erwarten. Wahrscheinlich wurde er durch Einwirkung auf das Zuckerzentrum im Zwischenhirn ausgelöst. STRIECK konnte jedenfalls durch seine Stichverätzungen dieser Gehirngegend beim Hunde vereinzelt einen echten Inseldiabetes hervorrufen.

Ähnlich wie von der Hypophyse gehen auch von der Schilddrüse Einwirkungen auf den Kh-Stoffwechsel aus, und zwar auch hier im Sinne eines Antagonismus zum Inselapparat. Als Angriffspunkt des Thyroxins wird allgemein die Leber betrachtet.

So war es von vornherein zu erwarten, daß Überfunktionszustände der Schilddrüse den Kh-Haushalt ungünstig beeinflussen. Tatsächlich findet sich auch bei Hyperthyreoidismus in einem hohen Prozentsatz eine Glykosurie, in dem großen Material von JOSLIN und LAHEY in 38,6% bei primärem Basedow, in 27,7% bei sekundärem Hyperthyreoidismus auf Kropfgrundlage und sogar in 14,8% bei gewöhnlichem Kropf. Andere Zahlen der Literatur sind allerdings sehr viel niedriger, die tiefsten Werte (1—3%) finden sich bei BRYAN. Sehr viel seltener sind nüchterne hyperglykämische Werte. JOHN hat in dieser Richtung 18746 Fälle von Hyperthyreoidismus zusammengestellt. Wenn man von extrem hohen Werten bei einem sehr kleinen Material absieht, so schwanken die Zahlen in den weiten Grenzen von 0,5—8,5%. JOSLIN und LAHEY berichten über 75 Kombinationsfälle, in denen Basedow bei Diabetes in 1,5%, das Umgekehrte in 3,15% ihrer Kranken auftrat. FALTA (Z) fand unter 1403 Diabetikern nur in 0,66% Hyperthyreoidismus.

So sehr die Zahlen auch im einzelnen streuen, im ganzen läßt sich sagen, daß das Zusammentreffen von Basedow und Zuckerkrankheit sehr viel seltener ist, als es zu erwarten war, daß aber häufiger zum Basedow ein Diabetes wie umgekehrt zum Diabetes der Hyperthyreoidismus hinzukommt. Letzteres gilt vor allem für den primären Basedow, der nach JOSLIN sogar in 85,5% seiner Kranken die primäre Krankheit ist. Das weibliche Geschlecht dominiert in diesen Kombinationsfällen sehr erheblich (etwa 75%).

Das Zusammentreffen der beiden schweren Krankheiten wirkt selbstverständlich lebensverkürzend gegenüber der Dauer, die bei jeder Krankheit für sich allein anzunehmen ist. So berechnet JOSLIN für seine Kranken eine Lebensdauer von durchschnittlich nur 3,4 Jahre des gemeinsamen Bestehens beider

Krankheiten, allerdings schwanken die Werte in den weiten Grenzen von 0,2 bis 10,3 Jahren. Ein hoher Prozentsatz dieser Kranken stirbt im Koma, was zum Teil damit zusammenhängt, daß manche dieser Kranken eine hochgradige Insulinresistenz aufweisen [vgl. z. B. POLLAK, FALTA (Z) u. a.], die im Koma zum vollkommenen refraktären Verhalten führen kann. Manchmal zeigt der Kh-Stoffwechsel unabhängig von der Nahrungszufuhr auffallende Schwankungen der Glykosurie, ähnlich wie bei der Akromegalie [vgl. v. NOORDEN und ISAAC (Z)].

Die Behandlung des M. Basedow soll die gleiche sein, wie wenn kein Diabetes vorliegt. Auch die Indikation zur Operation braucht nicht strenger gestaltet zu werden. Allerdings ist die Mortalität größer als ohne Diabetes, vor allem beim primären Basedow. Für seine Kranken gibt JOSLIN 3,3% an gegenüber 1,7% ohne diese Komplikation. In vielen Fällen wirkt die Operation auch auf die Zuckerkrankheit günstig. Allerdings gibt es auch vereinzelte Fälle, in denen die Zuckerkrankheit überhaupt erst nach der Operation auftrat (WILDER, HOLST und LABBÉ). Bei JOSLINS 75 Kranken war das sogar 8mal der Fall. Bei der Diätaufstellung muß natürlich der Stoffwechselsteigerung durch den Hyperthyreoidismus Rechnung getragen werden. Auch die Kh-Menge muß auf mindestens 200 g gesteigert werden, so daß manchmal große Insulinmengen zur Kompensierung notwendig sind. Vereinzelt wirkt das Insulin auch seinerseits günstig auf die Thyreotoxikose.

Merkwürdigerweise gibt es auch Kombinationen von Diabetes und Myxödem. Allerdings sind sie sehr selten. A. WEINSTEIN verzeichnet sie unter 3000 Fällen von Diabetes und 22 Fällen von Myxödem nur 2mal (weitere Literatur bei FALTA). SHEPARDSON und WEWER konnten aus der Literatur nur 12 Fälle sammeln. JOSLIN (Z) und FALTA (Z) sahen nur einen sicheren Fall, v. NOORDEN und ISAAC erwähnen die Kombination überhaupt nicht.

Wird das Myxödem in üblicher Weise mit Schilddrüsenpräparaten behandelt, so wird dadurch diese Krankheit selbst, wie auch sonst, günstig beeinflusst, dagegen der Kh-Stoffwechsel verschlechtert. Allerdings kann, wie eine Beobachtung von FALTA zeigt, auch das Gegenteil eintreten.

Auch die Nebennieren beeinflussen den Kh-Stoffwechsel in charakteristischer Weise, und zwar das Mark als Antagonisten des Insulins, die Rinde wahrscheinlich als Synergisten (THADDEA und KÖHLER). Es ist daher verständlich, daß bei der typischen Unterfunktionskrankheit der Nebenniere, dem M. Addison, Hypoglykämien vorkommen (1. Beobachtung von PORGES, weitere bei JACOT und LONGCOPE). In einer Beobachtung von STENSTRÖM waren sie so stark, daß es zu ausgesprochenen komatösen Zuständen kam. Charakteristisch ist für die ADDISONSCHE Krankheit auch die außerordentliche Empfindlichkeit gegenüber Insulin. Schon kleine Dosen von wenigen Einheiten können erhebliche Blutzuckerstürze hervorrufen, die in zweifelhaften Fällen von wichtiger diagnostischer Bedeutung sein können. Trotzdem sind auch sehr seltene Fälle einer Kombination von Addison mit Diabetes beschrieben worden, so von UNVERRICHT, UMBER u. a. Auch für diese Fälle gilt zum Teil die enorme Insulinempfindlichkeit, so daß außerordentlich vorsichtig dosiert werden muß.

Überfunktionszustände des Nebennierenmarks wie bei Tumoren der chromaffinen Substanz, die als Phäochromocytome oder Paragangliome bezeichnet werden, können diabetogen wirken. Sie sind charakterisiert durch paroxystisches Auftreten von Schüben von Hypertonie, vereinzelt auch von Hyperglykämie und Glykosurie.

NEUSSER, WIESEL, BIEBL und WICHELS, VOLHARD, KALK und BISCHNER u. a. haben früher über solche seltenen Beobachtungen zusammenfassend berichtet. GÄRTNER (unter LETTERER) hat 1936 die bis dahin in der Literatur

beschriebenen 21 obduzierten Fälle zusammengestellt. Darunter findet sich auch eine Beobachtung unserer Klinik, in der es zu einer schweren Hirnhämorrhagie mit periodischen Schüben von Blutdrucksteigerungen und Glykosurien durch ein hühnereigroßes Phäochromocytom gekommen war. In diesen 21 Fällen lag einmal ein echter Diabetes vor, 5mal eine Glykosurie im Anfall, in 4 Fällen wurde Zucker vermißt, bei den übrigen Kranken fehlen genügende Untersuchungen. (Nähere Beschreibung in der Inaug.-Diss. von GÄRTNER.) Daß die Blutdruck- und Kohlehydratkrisen tatsächlich von den Nebennierentumoren ausgelöst werden, zeigt der Erfolg geglückter Exstirpationen, welche die genannten Störungen beseitigen.

Die Bedeutung der Thymus für den Kh-Stoffwechsel ist durch die aufsehenerregenden neuesten Untersuchungen von BOMSKOW und seinen Mitarbeitern sehr aktuell geworden. Sie behaupten, daß das diabetogene Hormon der Hypophyse nicht direkt, sondern auf dem Umwege über die Thymusdrüse auf den Inselapparat einwirke. Es gelang ihnen auch, eine sehr fettlösliche Substanz aus der Drüse zu gewinnen und damit charakteristische Einflüsse auf den Kh-Stoffwechsel zu erzielen. Es würde hier zu weit führen, in eine Diskussion der zahlreichen, sehr interessanten Arbeiten von BOMSKOW einzutreten.

Ehe Bestätigungen von anderer Seite vorliegen, die bisher noch fehlen, ist die Frage noch nicht spruchreif, zumal OBERDISSE beim maximal pankreasdiabetischen Hunde bei der Ausschaltung des Thymus durch Zerstrahlung nach BOMSKOWS Methode keine Beeinflussung des Diabetes fand.

Immerhin besteht die Möglichkeit, wenn nicht eine gewisse Wahrscheinlichkeit, daß Thymus- und Inselerkrankung sich miteinander kombinieren können. In der Literatur gibt es meines Wissens nur eine von JOSLIN zitierte Beobachtung von MAJOR und HELWIG, die dafür angeführt werden könnte. Hier wurde bei einem 11jährigen Kinde, das nach 2jährigem Diabetes starb, eine ungewöhnlich große, weit nach unten reichende Thymusdrüse von 50 g Gewicht neben starker Reduzierung der Zahl der LANGERHANSschen Inseln gefunden.

Natürlich kann es sich hierbei um ein rein zufälliges Zusammentreffen handeln.

h) Krankheiten der Kreislauforgane.

„Der Diabetiker lebt und stirbt in der arteriosklerotischen Zone“. Dieser Satz von JOSLIN (Z) hat für die letzten 10 Jahre volle Gültigkeit, nachdem das durchschnittliche Todesalter der Zuckerkranken von 44,5 um die Jahrhundertwende auf 62,8 im letzten Jahrzehnt nach JOSLINS Beobachtungen an 11 162 Diabetikern gestiegen ist. Die Mehrzahl dieser Kranken (etwa 56% nach JOSLIN) stirbt heute an Gefäßkrankheiten. In einzelnen statistischen Reihen der letzten Jahre wurde sogar die Durchschnittszahl für die allgemeine Mortalität mit 66% erreicht, nachdem der Komatod immer mehr an Bedeutung zurücktritt. Nachdem FRERICHS und die alte Klinik die Arteriosklerose mit ihren Begleit- und Folgeerscheinungen als Folge der Zuckerkrankheit ansahen, sind die Diskussionen darüber, ob der Diabetes zu häufigeren oder stärkeren Gefäßerkrankungen disponiere, nicht verstummt. Eine einheitliche Auffassung hat sich auch heute noch nicht herausgebildet, weil die Beurteilung gerade angesichts des Diabetes als vorwiegender Alterserkrankung so außerordentlich schwierig ist. Schon hinsichtlich der Hypertonie gehen die Meinungen erheblich auseinander. Während z. B. FALTA (Z) und KYLIN der Ansicht sind, daß die Hypertonie, vor allem die essentielle, bei Zuckerkranken früher und häufiger als beim Nichtdiabetiker auftritt, sind v. NOORDEN (Z), UMBER (Z), LICHTWITZ (Z) und THANNHAUSER (Z) entgegengesetzter Ansicht. CRASSOUSIS und POULIKAKOS haben 1054 Diabetiker unserer Klinik der Jahre 1928—1938 mit Ausschluß der rein renalen Hyper-

tonien in dieser Richtung untersucht. Die Ergebnisse finden sich mit denjenigen anderer Autoren in der folgenden Tabelle Nr. 10 zusammengestellt.

Tabelle 10.

Autor	Blutdruck in mm Hg	Alter in Jahren	Diabetiker		Stoffwechselgesunde	
			Zahl der Fälle	Hyper- toniker in %	Zahl der Fälle	Hyper- toniker in %
HITZENBERGER . . .	über 140	40—50	97	40	561	28
KRAMER	über 150	?	500	39	?	?
WIECHMANN	über 160	über 40	198	36	455	11
V. NOORDEN	über 150	über 50	mehrere Hundert	50	—	—
KISCH	über 140	über 41	320	37	942	55
LEUTENEGGER . . .	über 140	über 20	1000	27,1	—	—
JOSLIN	über 150	über 40	556	27,8	—	—
HAUTSCHMANN . . .	über 160	über 40	343	29	—	—
DONHOFFER und SZABÓ	über ?	über 40	420	40	497	37
CRASSOUSIS und POULIKAKOS . . .	über 150	über 20	1013	29,4	—	—

Die übereinstimmenden Untersuchungen dieser Tabelle scheinen mir auch abgesehen von der unwahrscheinlich hohen, nicht zu verallgemeinernden Zahl von KISCH für Stoffwechselgesunde dafür zu sprechen, daß die Hypertonie bei Diabetikern nicht häufiger ist als bei gleichalterigen Nichtdiabetikern.

In der gleichen Richtung liegen auch die Beobachtungen von JOSLIN, daß bei seinen während 10 Jahren verfolgten, vorwiegend leichten Diabetikern der Blutdruck in dieser Zeit gar nicht oder nur geringfügig anstieg. Dabei waren etwa 75% dieser Kranken über 40 Jahre alt.

Allerdings fehlt es auch nicht an gegenteiligen Statistiken (Literatur bei FALTA). Sie sind zum großen Teil älteren Datums aus der Vorinsulinära wie diejenigen von HITZENBERGER, V. NOORDEN und ISAAC (Z), KYLIN u. a. So berechnet z. B. MAJOR, daß der systolische Blutdruck des Diabetikers im allgemeinen groben Durchschnitt nicht höher sei wie der andersartiger Kranker und nur unwesentlich höher als bei Gesunden. Erst bei Gruppierung nach Alter und Geschlecht sowie unter Anwendung besonderer Formeln erscheint der Diabetikerblutdruck etwas höher. MARAÑON fand eine Hypertonie so oft, daß er darin ein prädiabetisches Symptom erblickt. Richtig ist an dieser Behauptung wohl nur die Tatsache, daß bei der essentiellen Hypertonie zwar in der Regel normale Blutzuckernüchternwerte vorliegen, bei Belastungsproben aber sehr häufig Veränderungen gefunden werden (SCHWEERS). In einzelnen dieser Fälle mag tatsächlich ein latenter Diabetes vorgelegen haben. Im allgemeinen sind die Kombinationsfälle von Diabetes mit Hypertonie durch die leichte Form beider Erkrankungen ausgezeichnet, worauf schon JOSLIN hingewiesen hat. Unter unseren 310 derartigen Kranken befanden sich nur 22 = 7% Schwerzuckerkrankte. Man kann daher nicht sagen, daß die Hypertonie an sich, abgesehen natürlich von gleichzeitigen schweren anatomischen Gefäßveränderungen, die Prognose des Diabetes wesentlich verschlechtert.

KYLIN hat an Hand eines allerdings nur kleinen Materials behauptet, daß die Hochdruckdiabetiker sich durch Insulinresistenz auszeichnen. Auch ich hatte zeitweise bei unseren Kranken diesen Eindruck, aber die Durcharbeitung des ganzen Materials zeigte, daß eine stärkere Insulinresistenz nur sehr selten vorliegt und daß gerade die schwersten Fälle von Insulinresistenz keine Hypertonie

aufweisen. JOSLIN (Z) und GROTE (Z) sind schon KYLINS Anschauung entgegengetreten. Ebenso unbewiesen ist die Behauptung KYLINS, daß die Blutdrucksteigerung bei Zuckerkranken auf eine Überfunktion des Hypophysenvorderlappens zurückzuführen sei.

Wenn von Hypertonie die Rede war, so bezog sich das vorwiegend auf die essentielle, vasculäre Hypertension. Die erwähnten Statistiken ermöglichen aber keine Aufteilung in dieser Richtung, sondern umfassen meist Hypertonien jeder Genese, also auch die arteriosklerotische und renale Form.

Auch bei der Arteriosklerose, gleichgültig wo sie lokalisiert ist oder ob sie mit oder ohne Blutdrucksteigerung einhergeht, ist die wichtigste Frage die, ob diese typische Abnutzungskrankheit der Gefäße bei Zuckerkranken früher einsetzt oder stärker auftritt oder einen bösartigeren Verlauf nimmt wie bei Nichtdiabetikern. Die Ansichten gehen auch hier sehr auseinander (vgl. dazu GRAFE und BOHNENKAMP). Im allgemeinen wird angenommen, daß der Diabetes zur Arteriosklerose prädisponiert.

Am einwandfreiesten kann diese Frage vom pathologischen Anatomen beantwortet werden. Von 175 gestorbenen Diabetikern von JOSLIN (Z) aus der Zeit von 1924—1934 starben nach dem Sektionsbefunde 66% an Arteriosklerose. Je länger der Diabetes dauert, desto höher ist nach JOSLIN der Prozentsatz autopsisch nachgewiesener Arteriosklerose, bei einer Dauer bis zu 5 Jahren in 80%, darüber sogar in 100%. Ähnliche Zahlen gibt LABBÉ an. Unter Arteriosklerose wurden dabei nur makroskopisch deutliche Gefäßveränderungen verstanden, aber unabhängig von ihrer Ausbreitung. Leider steht ein nach den gleichen Gesichtspunkten untersuchtes und beurteiltes Vergleichsmaterial des gleichen Obduzenten nicht zur Verfügung. Erstaunlich hoch im Gegensatz zu den erwähnten Feststellungen ist das durchschnittliche Todesalter der Diabetiker von JOSLIN mit 62,8 Jahren in den Jahren 1930—1935. Diese Zahl erhöht sich noch für die an Arteriosklerose gestorbenen Diabetiker der Jahre 1933—1935 auf 68,6 Jahre. Das sind Zahlen, die weit über der Durchschnittsmortalität überhaupt liegen und dafür sprechen, daß, falls wirklich beim Diabetiker eine Arteriosklerose frühzeitiger auftritt wie sonst, sie jedenfalls nicht nennenswert lebensverkürzend wirkt.

Weniger zuverlässig ist natürlich die Feststellung einer Arteriosklerose im Leben, selbst wenn alle diagnostischen Hilfsmittel herangezogen werden. Die Angaben schwanken hier außerordentlich. Während z. B. SCHWARZ unter 1403 Fällen von Diabetes nur bei 153 eine Arteriosklerose fand, gaben BOWEN und KÖNIG bei Diabetikern über 40 Jahren einen Hundertsatz von 63 an.

Sehr beachtenswert ist die Feststellung von PR. WHITE, daß bei 87 Kindern, die vor der Entdeckung des Insulins erkrankten, später aber mit Insulin behandelt wurden, 19mal arteriosklerotische Veränderungen festgestellt wurden.

Beim Abwägen aller Faktoren kommt JOSLIN (Z) schließlich vor allem auf Grund der pathologisch-anatomischen Befunde zur Ansicht, daß der Diabetiker vermehrt zu dieser Krankheit neigt, wobei er die Cholesterinämie als den maßgebenden Faktor ansieht. FALTA (Z) u. a. sind der gleichen Ansicht. Sehr viel zurückhaltender drückt sich v. NOORDEN (Z) aus, wenn er darauf hinweist, daß nicht jede Arteriosklerose bei einem Diabetiker dem Grundleiden zur Last gelegt werden kann, da gerade bei diesen Kranken Überernährung, Alkoholismus, Nicotinabusus, Lues usw. eine große Rolle spielen, Faktoren, welche die sowieso schon sehr schwierige Frage noch weiter komplizieren.

Den radikalsten Standpunkt nach der anderen Seite nimmt UMBER an, der den Diabetes als prädestinierendes Element ganz ablehnt und den konstitutionellen Faktor in den Vordergrund stellt.

Überblickt man das ganze, zu dieser Frage vorliegende Material, so kommt man meines Erachtens zu der Ansicht, daß bei Diabetikern anscheinend, wenn auch noch keineswegs sicher, die Arteriosklerose häufiger ist und früher einsetzt, daß es aber noch durchaus unklar ist, ob und in welchem Umfange die Störung des Kh-Stoffwechsels daran maßgebend beteiligt ist (GRAFE). In der Anordnung der Arteriosklerose bestehen allerdings bei Diabetikern sehr beträchtliche Unterschiede gegenüber der Lokalisation der Erkrankung beim Nichtdiabetiker. Bei einem Sektionsmaterial von 230 Zuckerkranken, die an Arteriosklerose starben, von JOSLIN, entfallen 46,2% auf die Herzgefäße, je 16,5% auf Gehirn und periphere Arterien, 13% auf Gangrän und nur 7,8% auf Nierengefäße.

Die ganz bevorzugte Beteiligung des Herzens wird von fast allen Beobachtern betont (WILDER, ROOT u. a.). N. H. NATHANSON fand sie sogar bei Kranken über 50 Jahre in 52,7% gegenüber Nichtdiabetikern in nur 8%. Im klinischen Bilde im Leben treten diese Veränderungen allerdings weit weniger stark hervor, denn es kann nicht die Rede davon sein, daß etwa jeder zweite ältere Diabetiker an einer Angina pectoris oder ähnlichen Störungen leidet, vielmehr gibt dafür JOSLIN einen auch für unsere Kranken zutreffenden Hundertsatz von 4,1 an. Es besteht hier ein auffallendes Mißverhältnis zwischen klinischem und pathologisch-anatomischem Befunde, ein Mißverhältnis, das allerdings auch sonst nicht selten ist. Ich habe den Eindruck, daß es beim Zuckerkranken weit häufiger sich einstellt, ohne das allerdings zahlenmäßig belegen zu können. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Angina pectoris wächst zweifellos mit zunehmender Dauer der Erkrankung und natürlich auch zunehmendem Alter. In dem Sammelbegriff Coronarsklerose sind natürlich auch die Fälle von Coronarthrombose, Myokard infarkt und ähnliche Zustände mit einbegriffen.

Der klinische Ablauf der Erscheinungen weicht von dem sonst bekannten Bilde im allgemeinen nicht ab, nur kommt es häufig zu einer meist vorübergehenden Verschlimmerung des Grundleidens, was ohne weiteres verständlich ist, wenn man bedenkt, daß z. B. beim Myokardinfarkt schon viele Nichtdiabetiker plötzlich Hyperglykämien und Glykosurien aufweisen, deren Wesen allerdings noch nicht genügend geklärt ist. FALTA (Z) sah häufiger nach plötzlicher Entziehung oder starker Verringerung der Kohlehydrate in der Nahrung bei Coronarsklerotikern anginöse Anfälle auftreten. Mir sind solche Fälle nicht erinnerlich. HETENYI hat gegen die Insulinbehandlung in solchen Fällen Bedenken geäußert. Sie sind aber, wie schon FALTA angab, unberechtigt. Gegen eine kombinierte Strophanthin-Insulinbehandlung bestehen meines Erachtens keine Bedenken, doch sollten Hypoglykämien im Hinblick auf den Kh-Stoffwechsel des Herzens vermieden werden. Im übrigen ist die Behandlung der Coronarschäden die gleiche wie ohne Diabetes.

Coronarerkrankungen kürzen natürlich die Lebensdauer der Zuckerkranken. Nach ROOT und GRAYBILL ist im Durchschnitt der Tod 2 Jahre nach dem ersten Angina pectoris-Anfall zu erwarten. Entscheidend ist hier natürlich das Gefäßleiden und nicht der Diabetes, wenn er auch sicher seinerseits die Lebenszeit verkürzt, da die nichtdiabetische Coronarsklerose im Durchschnitt ein weit längeres Leben als 2 Jahre zuläßt.

Abweichend von dem Verhalten nichtdiabetischer Arteriosklerose ist beim Zuckerkranken die ungewöhnlich häufige und starke Beteiligung der Hirngefäße (etwa 16,5%) als eigentliche Todesursache im Sinne von Apoplexien, Blutungen und Erweichungsherden. Dagegen scheint mir die Arteriosklerose der kleinen Hirngefäße mit ihren charakteristischen Beschwerden und Ausfallserscheinungen hier nicht häufiger zu sein als ohne dieses Grundleiden.

Auch die großen peripheren Arterien sind unverhältnismäßig oft von der Arteriosklerose ergriffen (vgl. z. B. die Statistiken von MORRISON und BOGAN,

SHEPHARDSON u. a.), wenn sie auch nur selten zum Tode führen. Vor allem gilt das für die untere Extremität. Typische Erscheinungen sind subjektives Kältegefühl, Parästhesien, Schmerzen, eventuell intermittierendes Hinken; objektiv Blässe und Cyanose, Fehlen der Fußpulse, Kalkeinlagerungen in der Wand, die vor allem röntgenologisch zu fassen sind.

Ein Sonderkapitel stellt die diabetische Gangrän dar. Es läßt sich darüber streiten, ob es richtig ist, diese häufige Komplikation der Zuckerkrankheit an dieser Stelle abzuhandeln, da es noch strittig ist, ob es eine rein diabetische Gangrän ohne gleichzeitig vorhandene Gefäßveränderungen und Durchblutungsstörungen gibt. Von pathologischer Seite wird dies bestritten, da bei der Untersuchung amputierter Zehen usw. immer Gefäßveränderungen gefunden wurden. Zum Teil könnten diese natürlich auch sekundär entstanden sein.

So schreibt einer der besten Kenner dieser Materie (BUERGER), daß die sog. diabetische Gangrän durch das Vorhandensein typischer arteriosklerotischer Veränderungen charakterisiert ist, die in nichts von Befunden wie bei seniler, nichtdiabetischer Gangrän sich unterscheiden. JOSLIN (Z) läßt das allerdings nicht ganz gelten, sondern weist auf histologische Unterschiede hin. Während bei der typischen Altersgangrän die Veränderungen im Sinne der Verkalkung, Nekrose und Sklerose im MÖNKEBERGSchen Sinne vor allem die Media betreffen, ist nach ROOT bei jüngeren Zuckerkranken vor allem die Intima im Sinne einer schweren Lipoidose verändert. Ich glaube kaum, daß diese Unterschiede entscheidend sind, da es sich vielleicht um verschiedene Entwicklungsstadien handelt.

Der richtunggebende Einfluß des Diabetes bei der Entstehung der Gangrän ist selbstverständlich unbestreitbar. Nichtdiabetische Gangrän ist eine große Seltenheit, die vor dem 50. Lebensjahr so gut wie nie vorkommt.

Die Gangrän ist heute eine der häufigsten Todesursachen bei Zuckerkranken. In der großen Tabelle über 3575 Todesfälle, die JOSLIN aus eigenem und fremdem Krankengut zusammengestellt hat, steht sie nach Herzkrankheiten (30%), Infektionen (12,4%) und Apoplexie (10,7%) mit 7,7% an 4. Stelle. In unserem eigenen Material waren es aus den letzten 10 Jahren 8,4%. In der Vorinsulinzeit war der Prozentsatz noch höher (23% in der großen Statistik von MORRISON). Die Zahlen hinsichtlich dieser Komplikation im Leben schwanken nach verschiedenen amerikanischen Statistiken [Lit. bei JOSLIN (Z)] zwischen 3,1% (WILDER und Mitarbeiter) und 13% (ELIASON). Diese großen Differenzen sind wohl hauptsächlich dadurch bedingt, wie weit der Begriff der Gangrän gezogen ist bzw. z. B. ganz kleine trockene Nekrosen mitgerechnet sind. Merkwürdigerweise scheinen bei dem Auftreten dieser Komplikationen auch Rasseinflüsse eine maßgebende Rolle zu spielen. So berichtet WANG, daß bei Chinesen, bei denen Diabetes ebenso häufig vorkommt wie in Europa oder Amerika, aber anscheinend im ganzen milder verläuft, Gangrän eine große Rarität sei. Bei 347 von ihm klinisch behandelten derartigen Kranken wies kein einziger diese Komplikation auf. Auch in Japan, wo die Krankheit sehr viel seltener ist wie in Europa und Amerika, scheint Gangrän kaum vorzukommen (persönliche Mitteilungen japanischer Ärzte).

Gangrän ist eine ausgesprochene Erkrankung des mittleren und höheren Lebensalters. Beim Kinde kommt sie überhaupt nicht vor. Der jüngste Kranke von JOSLIN war 32 Jahre alt. Das Maximum liegt zwischen 50 und 60 Jahren. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten dieser Komplikation ist um so größer, je länger die Krankheit besteht. Nach LABBÉ sind 3 Faktoren für das Entstehen eines Brandes erforderlich: vorhandene Arteriosklerose, diabetische Neuritis und Infektion mit Eiter bzw. Fäulnisregnern. Obligatorisch ist wohl nur der erste, der zweite spielt sicher nur eine sehr untergeordnete Rolle, denn

die manchmal vorhandene Störung der Sensibilität ist meist nicht neuritisch, sondern zirkulatorisch bedingt. Eine Infektion spielt nur bei der feuchten Gangrän eine Rolle.

Wegbereiter bzw. prädisponierende Faktoren sind eine Reihe von zirkulatorischen Störungen, auf die zum Teil schon CHARCOT hingewiesen hat, starkes Kältegefühl der Füße eventuell mit Schmerzen (abgestorbene Füße), Blässe und Lividität der Extremitäten, eventuell intermittierendes Hinken. Kommen dann selbst geringfügige, engumschriebene Hautläsionen hinzu, wie Druck der Schuhe, saprophytische, an sich ganz harmlose und sehr häufige Infektionen wie eine Epidermophytose zwischen den Zehen, ungeschickte Hühneraugenoperationen, eingewachsene Nägel, zu kurz geschnittene Nägel usw., so entstehen erst rote, dann rasch sich bläulich bis schwarz verfärbende Stellen, die entweder bei noch ordentlichem Epithelschutz trocken bleiben oder ulcerieren. Bei zweckmäßiger Therapie kann die Gangrän auf jeder Anfangsstufe Halt machen. Sehr oft aber kommt es zur Ausdehnung in die Breite und die Tiefe, zumal wenn Eiterbakterien sich ansiedeln. In der Nachbarschaft entwickeln sich schwere, zum Teil phlegmonöse Prozesse und in besonders schweren Fällen kann es, wie bei einer rasch sich ausbreitenden Feuersbrunst, zu einer schweren ausgedehnten Eiterung mit allen Zeichen einer Sepsis kommen. Allerdings sind dies heute glücklicherweise sehr seltene Bilder geworden, die im allgemeinen nur bei sehr verwahrlosten und indolenten Kranken vorkommen. Die neuzeitliche Diabetesbehandlung hat da einen Riegel vorgeschoben, wenn sie auch leider selbst unter den günstigsten Verhältnissen nicht immer in der Lage ist, das Entstehen einer Gangrän zu verhindern. Selbst bei dauernder Regularisierung des Kh-Stoffwechsels mit Insulin kann sie sich bei besonders hoch gradiger Arteriosklerose einstellen.

Zur Verhütung der ersten Anfänge, zumal bei Gefährdeten, spielt eine tadellose Fußpflege eine wichtige, oft entscheidende Rolle. JOSLIN gibt in dieser Richtung eine Fülle detaillierter Vorschriften, von denen die wichtigsten hier angegeben seien:

Besondere Anweisungen hinsichtlich Hautpflege.

1. Täglich Füße mit Wasser und Seife waschen, kräftig abtrocknen, besonders zwischen den Zehen, besser durch Druck als durch Reiben.
2. Wenn die Füße trocken sind, mit Lanolin einreiben solange, bis die Haut weich ist. Man achte darauf, daß die Haut der Füße nicht schuppig und nicht zu trocken ist.
3. Wenn die Füße zu weich werden, reibe man sie täglich einmal mit Alkohol ein.
4. Wenn die Nägel brüchig und trocken sind, sind die Füße jeden Abend eine 1/2 Stunde in warmes Wasser zu stellen und die Nägel dann mit Lanolin einzureiben. Man reinige die Nägel mit Holzstab, schneide sie nur bei guter Beleuchtung nach einem Bad, wenn die Füße sehr sauber sind. Man schneide die Nägel quer, um Verletzungen zu vermeiden!
5. Zu bevorzugen sind Schuhe mit leichtem Leder, die gut passen und nicht zu eng sind.
6. Barfußgehen und große Hitze und Kälte an den Füßen sind zu vermeiden.

Behandlungen der Hühneraugen und Hornhautverdickungen.

1. Trage Schuhe, die passen und keinen Druck ausüben!
2. Tauche die Füße in warmes, nicht heißes Seifenwasser! Reibe mit Gaze und feile die tote Haut an den Hühneraugen ab, ziehe nicht die Haut ab! Ein Hühnerauge kann mit Hühneraugentinktur behandelt werden. Wiederhole die Behandlung 4 Tage lang. Nach einem warmen Fußbad wird dann das Hühnerauge abfallen. Wenn es nicht leicht ohne Bluten abgeht, wiederhole die Behandlung nochmals 4 Tage lang.
3. Hühneraugen oder Hornhautverdickungen dürfen nicht abgeschnitten werden.

Anweisungen bei Hautverletzungen.

1. Gute Frühbehandlung ist von großer Wichtigkeit. Auch bei kleinen Wunden muß der Arzt sofort konsultiert werden.
2. Fuß hochlagern, so hoch wie möglich, und bis zur Heilung nicht gehen.

3. Manche Chirurgen empfehlen gleich nach der Verletzung die Anwendung steriler Gaze, die mit Alkohol getränkt ist. Diese Alkoholtupfer sind 1 Stunde lang auf die Wunde zu legen.

4. Sofort zum Arzt gehen, wenn Rötung, Schmerz, Schwellung oder andere Zeichen einer Entzündung am Fuß sich zeigen.

Entsprechende Anweisungen muß jeder Diabetiker in die Hand bekommen.

Gerade bei der Gangrän und den großen Gefahren in ihrem Gefolge ist auf eine möglichst exakte Normalisierung des Kh-Stoffwechsels zu achten. Insbesondere gilt das auch für den Blutzucker, obwohl hier die Meinungen auseinandergehen [vgl. z. B. die kritische Einstellung von DIBOLD und FALKENSAMMER (unter v. NOORDEN)]. Einzelne fremde (vgl. z. B. JOSLIN, DIBOLD u. a.) und eigene Beobachtungen sprechen dafür, daß der Kh-Gehalt der Kost nicht unter 200 g liegen sollte. Wenn auch die hohen Cholesterinwerte den Gedanken einer besonders fettarmen Kost nahelegen, so bestehen doch keinerlei Bedenken, wie gewöhnlich nach Eiweißgaben von 1—2 g pro Kilogramm den Restbedarf an Calorien durch Fettmengen von etwa 50—100 g zu decken. Da die Gangränkranken fast immer liegen müssen, ist der Nahrungsbedarf an sich meist sehr niedrig, so daß über die genannten Zahlen nicht hinausgegangen zu werden braucht. Insulin ist sicher kein Wundheilungsmittel, aber es kann meines Erachtens, in Übereinstimmung mit JOSLIN, nicht die Rede davon sein, daß, wie DIBOLD und FALKENHAMMER behaupten, der gefäßkranke Diabetiker durch Insulin gefährdet sei. Daß durch Insulin Gefäßschädigungen eintreten können, ist nicht zu bezweifeln (vgl. S. 584), sie sind aber derartig selten, zumal bei den heutigen reinen Präparaten, daß diese potentiellen Nachteile, die ich in den letzten Jahren überhaupt nicht mehr gesehen habe, gegenüber den glänzenden Wirkungen vollkommen außer acht gelassen werden können. Ödeme lassen sich bei salzarmer Kost und nicht zu großen Insulindosen ohne Schwierigkeiten vermeiden. Auch Hypoglykämien sind anscheinend nicht günstig.

In der lokalen Behandlung ist es wichtig, die Gangrän trocken zu halten. Deshalb sind Bäder, auch mit antiseptischen Zusätzen, möglichst lange zu vermeiden. Auch bei feuchter Gangrän sollte man sparsam mit ihnen umgehen. Zur Wundbehandlung eignen sich vor allem lebertranhaltige Salben eventuell mit Borzusatz. Auch die Desitinsalbe hat sich uns bewährt.

Zur Beeinflussung der Gefäßveränderungen sind Padutin und Lacarnol am besten, wie auch GROTE (Z), DIBOLD, FALKENHAMMER, COBET u. a. angeben. Von Nitriten, Theobromin- und Cholinpräparaten habe ich nie Überzeugendes gesehen. Zur lokalen Diathermie eignet sich am besten die Kurzwellendiathermie mit schwachen Strömen. Sehr zweckmäßig ist, vor allem auch zur Bekämpfung der Schmerzen, der Biomotor mit seiner alternierenden Saug- und Druckwirkung. Die intermittierende Venenstauung von HERRMANN sowie COLLENS beruht auf einem ähnlichen Prinzip.

Das wichtigste Problem bei der diabetischen Gangrän ist die Frage der Operation. Dazu läßt sich ganz allgemein folgendes sagen. Dank dem heutigen Stande der konservativen Therapie können die Indikationen sehr viel enger gezogen werden, und große verstümmelnde Operationen werden in leichten Fällen nur noch selten notwendig. Letztere sind da am Platze, wo eine Gangrän einen rasch fortschreitenden phlegmonösen Charakter annimmt, Fieber und Leukocytose auftreten und der Kh-Stoffwechsel mit zunehmender Insulinresistenz sich verschlechtert. Wie hoch hinauf die Amputation vorgenommen werden soll, hängt von der oberflächlichen Ausbreitung des Entzündungsprozesses, vor allem aber der Schwere und der Ausdehnung der Gefäßveränderungen ab, für die die Arteriographie den besten Anhaltspunkt liefert. Wichtige prognostische Hinweise sind auch hochfixierter Blutdruck (über 200) und Augenhintergrunds-

blutungen (DIBOLD und FALKENHAMMER). Da Nachamputationen immer neue Gefahren heraufbeschwören, sollte stets sicher im Gesunden abgesetzt werden. Wenn FALTA (Z) schreibt, er stehe jedem äußeren operativen Eingriff bei der Gangrän sehr skeptisch gegenüber, so wird sich das kaum auf die geschilderte absolute Indikation beziehen, bei der meines Erachtens keine andere Wahl bleibt und Menschenleben noch gerettet werden können, die sonst sicher zugrunde gehen.

Bei einer lokalen, konservativ beherrschten Gangrän sind meist andere Gesichtspunkte für den chirurgischen Eingriff maßgebend, vor allem Schmerzen und ein oft enorm sich in die Länge ziehendes Krankenlager mit allen seinen finanziellen, wirtschaftlichen und beruflichen Nachteilen. Gewöhnlich kommt man dann aber mit kleinen Eingriffen (Incisionen, Zehenabtragungen, Sequesterentfernungen usw.) aus. In vielen Fällen schließen sich dann allmählich die Wunden. Bei manchen anderen Kranken wird allerdings schließlich doch eine größere Operation notwendig. Wenn von manchen Chirurgen (vgl. z. B. A. W. FISCHER) der Wert der Insulintherapie bei der diabetischen Gangrän nicht sehr hoch eingeschätzt wird, so ist dabei zu bedenken, daß sie heute im allgemeinen ganz vorwiegend die schweren Fälle zu Gesicht bekommen, so daß ihnen der Gesamtüberblick fehlt.

Zum Schluß noch ein Wort über das **Elektrokardiogramm** bei Diabetikern. HEPBURN und GRAHAM und später RADNAI und WEISS gaben an, daß bei 40—50% ihrer Kranken ausgesprochene Veränderungen im Ekg festzustellen waren, die unter geeigneter Behandlung zum Teil wieder verschwanden. Damit war die Frage aufgeworfen, ob die Zuckerkrankheit als solche Myokardschädigungen hervorrufen kann. Bei dieser Betrachtung scheiden natürlich die Kranken mit schweren, wohlcharakterisierten organischen Herzleiden aus, wie Myokarditis, Myodegeneratio, Coronarschäden usw. Sicher treten häufig im Koma und zum Teil auch im Präkoma pathologische Veränderungen im Ekg auf (Veränderungen der T-Zacke, Verlängerung des Q-S-Intervalls usw.) (BELLET und DYER). Nach Überwindung dieses kritischen Zustandes pflegen sie meist wieder rasch zu verschwinden.

Aber auch außerhalb des Komas sind für Diabetes charakteristische Veränderungen der T-Zacke und Abwandlungen der ST-Form angegeben worden (vgl. z. B. STREIT, dort auch die ältere Literatur). Eine Nachprüfung dieser Frage an einem größeren Material (200 Fälle) unter gleichzeitiger fortlaufender Kontrolle des Kh-Stoffwechsels und des sonstigen klinischen Befundes von MISSKE und SCHÜTT kommt hier zu einem ablehnenden Standpunkt, in dem die Veränderungen begleitenden Kreislaufschädigungen zur Last gelegt werden konnten. Das deckt sich auch mit unseren eigenen Beobachtungen.

i) Krankheiten der Nieren und Harnwege.

Eiweiß in Spuren oder in kleinen Mengen findet man im Diabetikerharn sehr häufig, nach v. NOORDEN (Z) im Durchschnitt in 21,5%, jenseits der 50er Jahre sogar in 38% der Fälle. Selbst Zahlen von 68,7% sind angegeben worden, sind aber wohl sicher zu hoch gegriffen. An und für sich ist das nicht erstaunlich, da Glykogenablagerungen, wie schon EHRlich feststellte, in der Regel, und Pigmentablagerungen in den Nierenepithelien (ASCHOFFs Nephropathia diabetica) sowie Hypertrophien der Nieren mit Vergrößerung der Glomeruli und Tubulusepithelien und manchmal Nekrosen (FAHR) vor allem in schweren Fällen häufig gefunden werden. Das Auftreten von Zylindern im Koma ist ein charakteristischer Regelbefund. KIMMELSTIEL und WILSON haben eine besondere Form diabetischer Nierenveränderungen unter der Bezeichnung „intercapilläre Glomerulosklerose“ beschrieben¹. (Lit. und neueste Untersuchungen bei SPÜHLER und ZOLLINGER.)

¹ Ausführlicheres über diese Frage in meinem Abschnitt „Nierenveränderungen beim Diabetes“ in dem von E. BECHER herausgegebenen „Lehrbuch der Nierenkrankheiten“, bei G. Fischer-Jena (im Druck).

Nur in einem kleinen Bruchteil der Fälle (etwa 10%) ist die Eiweiß- und Formelelementausscheidung Ausdruck einer ernsteren Nierenschädigung. Soweit sie Teilerscheinungen allgemeiner Herz- und Gefäßschädigungen sind, wurden sie schon S. 519 erwähnt. Akute Nephritiden sind recht selten und kommen bei akuten Infekten sicher nicht häufiger vor als bei Nichtdiabetikern. Das Gleiche gilt für die chronische Glomerulonephritis.

Wenn trotzdem 3,7% der Diabetiker nach JOSLIN (Z) an Nierenleiden sterben, so stellt hier die Schrumpfniere mit allen ihren typischen Begleiterscheinungen das Hauptkontingent. Diese Krankheit scheint beim Zuckerkranken häufiger als beim gleichaltrigen Nichtdiabetiker zu sein. Die schweren Nierenveränderungen können die Glykosurie scheinbar günstig beeinflussen oder ganz zum Verschwinden bringen. v. NOORDEN sprach von einer Abdichtung des Nierenfilters. Die Folge davon sind hohe Blutzuckerwerte, vor allem im suburämischen und urämischen Stadium. So wurde der früher lange Zeit höchste Blutzuckerwert von 1,22% von ROSENFELD sogar in einer Kh-freien Periode in einem derartigen Zustand gefunden. Trotzdem geht nur ein Teil der nierenkranken Diabetikern an typischer Urämie zugrunde, von den 212 Kranken, die wir von 1930—1940 verloren, waren es nur 5 = 2,5%.

Die vermehrte Neigung zu Infektionen macht sich bei Diabetikern auch in häufigen Entzündungen der harnableitenden Wege geltend, vor allem galt das für die Vorinsulinära. SHARKEY und ROOT fanden bei 196 Autopsien 35mal = 18% eitrige Entzündungen der Harnwege, die allerdings nur zum geringsten Teil Todesursache waren. Die Infektionen, an denen sowohl Streptokokken wie Staphylokokken und Bact. coli maßgebend beteiligt sind, können sowohl auf dem Blutwege wie ascendierend erfolgen (Bact. coli), manchmal bleibt auch der Infektionsweg unbekannt. Frauen sind häufiger als Männer betroffen, vor allem bei den aufsteigenden Katarrhen, ebenso wie infolge der kurzen Harnröhre auch sonst Cystitiden beim weiblichen Geschlecht häufiger sind. Diese Katarrhe, die mit den üblichen Symptomen einhergehen, pflegen aber hartnäckiger zu sein wie sonst und mehr zu Ascendierungen zu neigen. Während Hefe und Sarcine nicht ganz selten im Sediment solcher Kranken gefunden werden, ist eine gärende Zersetzung (Pneumaturie) schon in der Blase eine sehr große Rarität, die als Kuriosum durch die Literatur mitgeschleppt wird. Man sah sie wohl früher in besonders verwahrlosten und unbehandelten Fällen, ich bin ihr nie begegnet. Als eine Art Unikum beschrieb THANNHAUSER (Z) eine Pneumaturie durch Gasbrandbacillus. Relativ selten ist der Übergang beim Manne auf Prostata, Samenleiter oder Hoden.

Bei der Behandlung der Katarrhe der Harnwege ist auf Zuckerfreiheit des Harns besonderes Gewicht zu legen, da der Zucker ein guter Nährboden für die Bakterien ist. In der Behandlung steht heute das Albucid an erster Stelle vor den altbewährten Mitteln wie Urotropin, Salol, Neotropin usw., Bärentraubentee und den Wässern von Wildungen und Brückenau. Blasenspülungen (mit Agolaval, verdünnten Bor- und Kollargollösungen usw.) sind bei der Hartnäckigkeit vieler Katarrhe häufiger nötig wie sonst. Vor der Katheterisierung einer nicht sicher infizierten Blase ist wegen erhöhter Infektionsgefahr zu warnen.

k) Erkrankungen des Nervensystems und der Sinnesorgane.

Neurologische Komplikationen des Diabetes sind im ganzen selten und meist zufällig, beim kindlichen Diabetes fehlen sie so gut wie ganz (PRIESEL und WAGNER). Eine Ausnahme davon macht die diabetische Neuritis, die wohl eine echte Folgeerscheinung des Grundleidens ist. W. R. JORDAN hat 226 Fälle aus JOSLINS großem Material von 1930—1932 zusammengestellt. In der Vorinsulinära, vor allem auch in den letzten Jahrzehnten des vorigen Jahrhunderts, waren sie anscheinend weit häufiger. Betroffen ist ganz vorwiegend die sensible

Sphäre. Rechnet man ganz allgemein leichte Parästhesien und Schmerzen aller Art, die nicht durch andere Leiden bedingt sind, in dieses Gebiet hinein, so kann man mit v. NOORDEN rechnen, daß fast jeder zweite ältere Diabetiker von solchen Beschwerden geplagt wird. In der ganz überwiegenden Mehrzahl handelt es sich dabei um Neuralgien, Myalgien, Rheumatismen, eventuell Crampi, während die echte, anatomisch wohlcharakterisierte Nervenentzündung etwa im Sinne einer Ischias höchstens 10% ausmacht. Immerhin sind das so hohe Zahlen, daß von Zufälligkeiten hier nicht die Rede sein kann. Für die diabetische Natur oder Folgeerscheinung spricht aber eindeutig der Erfolg der Therapie. Reflexanomalien mit Pupillenveränderungen sind nicht ganz selten. Erst an 3. Stelle stehen ausgesprochene Störungen der Motilität in Gestalt von Paresen, Lähmungen und Ataxien, die alle Nervengebiete einschließlich der Augen betreffen können. Blase und Mastdarm bleiben allerdings fast immer frei. Da, wo wie bei Fällen von JORDAN, auch diese Organe betroffen sind, handelt es sich um organische Begleiterkrankungen anderer Art. Vereinzelt können dabei tabesartige Bilder entstehen (Zusammenfassung bei MAJOR, JORDAN u. a.), so daß der Symptomenkomplex der Pseudotabes diabetica (LAUDENHEIMER) entsteht. In einzelnen solcher Fälle sind auch typische Hinterstrangdegenerationen beschrieben worden, ebenso Kombinationen mit Poliomyelitis anterior (GRIGGS) und eine echte LANDRYSCHE Paralyse (vgl. z. B. CERUTI). Kombinationen mit multipler Sklerose, FRIEDREICHSCHER Ataxie (vgl. z. B. CURTIUS, STÖRRING und SCHÖNBERG) sind seltene Kuriosa von rein kasuistischem Interesse.

Eine Sonderfrage betrifft Gehirnveränderungen beim Diabetes. CLAUDE BERNARDS PIQUE warf zuerst die Frage eines zentralen Diabetes auf. BRUGSCH, DRESEL und LEVY waren die ersten, die im Zwischenhirn sowohl experimentell als auch klinisch Veränderungen fanden. Das Hauptinteresse wandte sich dabei dem Nucleus paraventricularis zu (Lit. und eigene Untersuchungen bei FROMMELT). Während es früher aber nur gelang, experimentell von hier aus transitorische Glykosurien auszulösen, wie sie spontan auch gar nicht selten nach Hirnblutungen, Komotionen, Schädelverletzungen, Vergiftungen usw. auftreten, gelang es STRIECK an unserer Klinik zum erstenmal beim Hunde von hier aus einen echten, zuerst insulinrefraktären, später aber ganz typischen Diabetes hervorzurufen. Makroskopische oder mikroskopische Inselveränderungen wurden allerdings nicht gefunden.

Im ganzen handelt es sich dabei um sehr seltene Befunde. Um so auffällender ist demgegenüber die Angabe von MORGAN, daß in allen von ihm untersuchten Diabetikergehirnen (15) im Nucl. paraventricul. ein erheblicher Ganglienzellenschwund, eine starke Chromatolyse und Phagocytose von Ganglienzellen nachweisbar war. Diese Arbeit bedarf wegen ihrer prinzipiellen Bedeutung dringend einer Nachprüfung.

Daß Kombinationen mit luischen, sklerotischen, alkoholischen Nervenleiden vorkommen, ist selbstverständlich und ohne besonderes Interesse. Von den organischen Hirnschädigungen bei schweren Hypoglykämien wird später (S. 584) die Rede sein.

Von den Sinnesorganen sind beim Zuckerkranken fast nur die Augen betroffen, diese aber in einem besonders hohem Maße. Während ältere Autoren nur 20% und weniger angeben [ANDERSON, SHALDING und CURTIS, Lit. bei JOSLIN (Z)], gehen v. NOORDENS (Z) Zahlen schon auf 58,3% und wenn man die neuesten umfassenden, sehr eingehenden Untersuchungen von WAITE und BEETHAM über 4000 Kranke aus JOSLINS Klientel ins Auge faßt, so scheinen beim Diabetiker noch häufiger irgendwelche Augenstörungen vorzuliegen, obwohl aus der folgenden Tabelle nicht ersichtlich ist, wie weit die verschiedenen Leiden beim einzelnen Kranken in Kombination vorkommen.

Aus der folgenden Tabelle Nr. 11 von WAITE und BEEETHAM geht die Art und Verteilung der wichtigsten pathologischen Augenbefunde klar hervor, und zwar im Vergleich mit nichtdiabetischen, in gleicher Weise und von den gleichen Autoren untersuchten Augen.

Tabelle 11.

	4000 Diabetiker- augen %	914 Nicht- diabetiker- augen %
Rauhigkeiten der hinteren Cornea	26	10,5
Akkommodationsschwäche	21	—
Tiefe retinale Blutungen	18	3,7
Wächserne Exsudate der Retina	10	0,8
Degenerationen des Irisepithels	6	2,0
Vorübergehende Refraktionsanomalie	6	—
Cataracta complicata	6	8,0
Iritis	1,3	1,3

Die nur mit der Spaltlichtlampe und dem Cornealmikroskop feststellbaren Corneahinterwandveränderungen an der DESCEMETSchen Membran kommen am häufigsten vor, sind aber praktisch am belanglosesten. Die zuerst von A. v. GRAEFE beschriebene Akkommodationsschwäche ist wohl als Erschöpfungssymptom und Zeichen allgemeiner Muskelschwäche anzusehen. Ausgesprochene Akkommodationslähmungen, wie z. B. eine Ophthalmoplegia interna, sind außerordentliche Seltenheiten, so daß selbst Ophthalmologen mit einem sehr großen Diabetikermaterial wie ED. GRAFE, ELSCHING, WAIT und BEEETHAM sie nie gesehen haben. Wir konnten sie in einem Falle beobachten. Die gewöhnliche Akkommodationsschwäche ist fast immer vorübergehend und schwindet mit der Besserung des Allgemeinzustandes. Durch entsprechende Gläserkorrekturen kann sie leicht kompensiert werden, wenn ausgesprochene Lesestörungen da sind.

Sehr groß ist der Prozentsatz der Retinaveränderungen (28% gegen 4,5% bei Nichtdiabetischen). In der übrigen Literatur (vgl. BRAUN) mit größerem Material schwanken die Zahlen zwischen 4,8—23,5% mit einem Durchschnittsatz von etwa 13%. BRAUN selbst fand bei etwa 700 Diabetikern der UMBERSchen Abteilung 16%. Hier handelt es sich um die vielumstrittene, zuerst von HIRSCHBERG beschriebene sog. Retinitis diabetica (zusammenfassende neuere Darstellung mit großem eigenem Material bei R. BRAUN und HEINSIUS). Die Bezeichnung der Retinaveränderung als Retinitis wird vielfach abgelehnt (Lit. bei BRAUN), so von WEBBRAND und SÄNGER (Retinopathie), KRÜCKMANN, der die Blutungen auf Gefäßstörungen, die weißen Herde auf Retinomalacie zurückführt und spanischen Autoren, die von einer Retinosis sprechen. VOLHARD nimmt in jedem Falle Gefäßveränderungen an. ED. GRAFE stimmt dem zu mit der gewissen Einschränkung, daß im Anfang oft nur funktionelle Gefäßstörungen vorliegen. Sicher bestehen keine Beziehungen zur Hypertonie (BRAUN und HEINSIUS).

ED. GRAFE unterscheidet 3 Typen der Retinitis. Typus I: Retinitis centralis punctata (im Sinne von S. HIRSCHBERG) mit kleinen gelben, zum Teil konfluierenden Herden und Pigmentverschiebungen in tieferen Netzhautschichten bei hohem Blutzucker, mittlerer Acidose ohne allgemeine Hypertonie. Typus II: Retinitis haemorrhagica (HIRSCHBERG) mit Blutungen und weißlichen Herden verschiedenster Größe, die gegenüber der Retinitis albuminurica klarere Zeichnung und Fehlen typischer Spritzfiguren aufweisen soll, bei chronischem Diabetes mit allgemeiner Hypertonie. Typus III: mit Blutungen und weißlichen

Degenerationsherden, ausgesprochenen Gefäßveränderungen und Übergang in die echte Retinitis albuminurica bei stärkerer allgemeiner Hypertonie und Nierenschädigung. Beim Studium der zum Teil recht widersprechenden ophthalmologischen Literatur ist es nicht einfach, sich ein klares Bild von einer spezifischen diabetischen Retinitis gegenüber der Retinitis hypertonica und nephritica zu machen. Immerhin behaupten alle Kenner dieser Materie mit großer Erfahrung sie auch ohne Kenntnis von Stoffwechselverhalten, Blutdruck und Nierenverfassung am Augenhintergrund ablesen zu können.

Durch das Hinzutreten vegetativ-nervöser Komponenten (GRAFE, BRAUN u. a.) zu den Faktoren von Stoffwechsel, Kreislauf und Nieren ist die Analyse der Augenhintergrundsveränderungen noch weiter kompliziert. Für den internen Kliniker ist am wichtigsten die Frage der praktisch-prognostischen Bedeutung der Augenbefunde. Im allgemeinen geht die Schwere der Retinaveränderungen ungefähr parallel mit der Dauer des Grundleidens. So fand JOSLIN (Z) bei 59% aller seiner Kranken mit Diabetes über 15 Jahre Dauer Retinablutungen. ONFREY machte an einem allerdings kleinen Material die Feststellung, daß nur die Hälfte seiner Kranken länger als 3 Jahre die erste Feststellung der Retinaveränderungen überlebte, der längste bis zu 10 Jahren. Bei Kombination mit einer typischen Retinitis albuminurica ist die Prognose meist noch viel schlechter.

Das Sehvermögen bei Retinitis diabetica ist meist mehr oder weniger stark herabgesetzt je nach Sitz und Ausbreitung der Veränderungen. Merkwürdig günstig ist oft die therapeutische Beeinflußbarkeit durch Diät und vor allem Insulin. Besonders gilt das für die Blutungen, obwohl sich an Gefäß- und Nierenverhalten meist dabei gar nichts geändert hat. Gerade diese Tatsache beweist die Bedeutung des so schwer zu definierenden und zu fassenden Stoffwechselfaktors an den Augenhintergrundsveränderungen. Erwiesene und wahrscheinliche Retinaschädigungen durch Insulin habe ich im Gegensatz zu DIEBOLD und FALKENSAMMER und in Übereinstimmung mit UMBER nie gesehen.

Als große Rarität sei schließlich noch erwähnt die Retinalipämie, wie sie bei sehr hohen Blutfettwerten vorkommen kann (JOSLIN).

Refraktionsanomalien sind relativ häufig. Sie können stationären oder passageren Charakter haben und gehen gewöhnlich im Sinne der Myopie. Nur die letzteren sind für uns von Interesse, da die ersteren nur zufällige Begleiterscheinungen sind. Eine plötzlich auftretende und rasch zunehmende Myopie nach dem 30. Jahre ist stets verdächtig auf Diabetes (ED. GRAFE). Refraktionsanomalien sind immer Zeichen einer schweren Stoffwechselstörung, die Störungen im Kolloidhaushalt herbeigeführt hat. Für diese ist die Linse ein besonders feines Testobjekt. Vermehrte Quellung führt zu einer Erhöhung des Brechungsindex mit folgender Myopie, Entquellung zur Veränderung mit folgender Hyperopie. Die Abweichungen im Brechungsindex vor allem bei der Myopie können mehrere Dioptrien betragen (L. HEINE). Prognostisch sind diese Sehstörungen ohne Bedeutung, da sie nur etwas über die gegenwärtige ungünstige Stoffwechsellaage aussagen. Wird diese durch Diät und Insulin wieder reguliert, so verschwinden die Veränderungen, vorausgesetzt, daß sie nicht zu lange bestanden und noch keine Strukturschädigungen hervorgerufen haben.

Merkwürdig und wenig beachtet sind die transitorischen Sehstörungen bei Anwendung der neuen Depotinsulinpräparate, sehr selten auch bei dem alten Standartinsulin. FISCHER und PASSOW jun. haben von augenärztlicher Seite solche Fälle unserer Klinik beschrieben. Dabei handelt es sich um transitorische Hyperopien mit Akkommodationsminderung, die meist in 1—2 Wochen nach Beginn der Behandlung ihr Maximum erreichen und dann innerhalb einiger Wochen und Monate wieder verschwinden. Die Hyperopie ist fast in jedem

Fälle nach Einsetzen der Insulinbehandlung vorhanden, wenn auch manchmal nur so gering, daß die Kranken keine Beschwerden davon haben, doch kommen auch Kranke mit bis + 2,0 Dioptr. vor. Zur Erklärung wird die oft rasche Normalisierung des Kh-Stoffwechsels mit ihren osmotischen Änderungen, für welche die Linse sehr empfindlich ist, herangezogen.

Die Angaben über die Häufigkeit der wichtigsten und schwersten diabetischen Linsenerkrankung, des Kataraktes, schwanken in den weiten Grenzen von 0,4 bis 40%. Während die niedrigen Zahlen sicher falsch sind, muß bei den hohen damit gerechnet werden, daß auch nicht kataraktartige Trübungen der Linse mitgerechnet werden. Tatsächlich findet man bei etwa der Hälfte aller Diabetiker bei der Untersuchung mit den feinsten Methoden feine Trübungen, die meist durch Cholesterinablagerungen hervorgerufen sind (SHEPARDSON und CRAWFORD, WAITE und BEETHAM u. a.). Sie sind aber bei Nichtdiabetikern der gleichen Altersklassen ebenso häufig. In der Tabelle auf S. 527 fällt auf, daß ausgesprochener Katarakt bei Diabetikern nur mit 6%, dagegen bei Nichtdiabetikern gleichen Alters sogar mit 8% festgestellt wurde. Danach müßte dies Leiden bei Diabetikern nicht häufiger sein wie sonst. Es widerspricht das der bisher herrschenden Ansicht, daß Zuckerkrankte häufiger zu dieser Krankheit neigen. Sicher ist nur, daß sie früher dazu neigen, denn auch WAITE und BEETHAM fanden schon bei Diabetikern zwischen 10 und 29 Jahren Katarakt, in einem Alter, in dem er sonst in ihrem allerdings nicht sehr großen Vergleichsmaterial nicht vorkommt. Der jüngste Kranke dieser Art war 11 Monate alt (R. MAJOR und E. CURRAN). Meist handelt es sich um den senilen Katarakt. „Die Linse des Diabetikers altert früher“ (ED. GRAFE). Der rasch einsetzende und reife eigentliche diabetische Katarakt ist sehr selten und kommt nur unter 45 Jahren vor (TAUBENHAUS). Wir sahen in den letzten Jahren 2 solcher typischen doppelseitigen Fälle bei Zwanzigjährigen. Der jugendliche Katarakt läßt sich im Anfang noch therapeutisch manchmal beeinflussen, der senile höchstens zum Stillstand bringen.

Die sonst vorkommenden Augenveränderungen sind als zufällige Befunde von untergeordneter Bedeutung.

Neurosen und Psychosen sind bei Diabetikern nicht häufiger wie sonst, vielleicht sogar seltener. Es handelt sich dabei um zufällige Begleitkrankheiten. Höchstens für die Neurasthenie wäre eine gewisse Ausnahme zu machen, da manche Diabetiker, vor allem weiblichen Geschlechts, über ein sehr labiles vegetatives Nervensystem verfügen. Die vor allem früher und damals mit Recht weitverbreitete Angst vor einer schlimmen Weiterentwicklung der Krankheit, die Notwendigkeit einer Diäteeinhalten, die dauernden Insulininjektionen usw. bedeuten zweifellos eine Extrabelastung für Nervensystem und Psyche, die zu Erschöpfungszuständen führen kann. Vorübergehende, selten dauernde Verschlechterungen der Stoffwechsellage sind meist die Folge, besonders bei zusätzlichen seelischen Traumen.

Von dem in älteren Darstellungen erwähnten *Délire de ruine* (*Le Grand du Sarulle*) ist es ganz still geworden. Richtig ist, daß die meist fein organisierten und labilen Diabetiker häufig zu Depressionen neigen, worauf STÖRRING, HOFF und THEN BERGH neuerdings wieder hinwiesen. Sie gehen meist parallel mit der Stoffwechsellage, indem deren Verschlechterung Depressionen Vorschub leistet, die ihrerseits im Circulus vitiosus wieder die Depression verstärken kann. Bei Frauen fällt sie oft in die Zeit der Periode mit ihrer schon physiologisch labilen Stimmungslage. Die meisten solcher Depressionen sind aber keine echten Psychosen, sondern nur abnorm verschärfte Stimmungsschwankungen von vorübergehendem Charakter. Auch bei echten Depressionen sind Hyperglykämien häufig (vgl. z. B. WUTH). Bemerkenswert ist, daß nach THEN BERGH in den

Familien von Diabetikern auffallend häufig Suicide vorkommen, etwa $7\frac{1}{2}$ mal mehr wie sonst, während die Depressionen nicht gehäuft sein sollen.

1) Komplikationen mit chirurgischen Erkrankungen einschließlich maligner Tumoren.

Von den chirurgischen Komplikationen der Zuckerkrankheit wurde die häufigste und wichtigste, die Gangrän mit ihren Folgeerscheinungen bereits besprochen. An dieser Stelle handelt es sich vor allem um schwere eitrige Hautinfektionen (Furunkel, Karbunkel, Abszesse usw.), maligne Tumoren, abdominelle entzündliche Erkrankungen (Appendicitis, Cholecystitis, Gallensteine usw.) mit der Notwendigkeit zu chirurgischen Eingriffen. Die Kombination von Diabetes mit malignen Tumoren ist erheblich häufiger als es unter der Annahme zu erwarten wäre, daß beide Krankheiten voneinander unabhängig wären (WILSON und MAHER). Unter den 12000 Kranken von JOSLIN litten 2,6% an malignen Tumoren (MARBLE). 10,6% von 3575 Todesfällen entfiel auf Carcinom. Das sind sehr hohe Zahlen, die tatsächlich den Gedanken nahelegen, daß der Diabetiker zu Carcinom und der Carcinomatöse zur Zuckerkrankheit neigt. Über die Ursache lassen sich höchstens Vermutungen äußern [Diskussion bei JOSLIN (Z)].

Obwohl das Pankreascarcinom eine sehr seltene Erkrankung ist, ist bei diabetischen Krebskranken der Prozentsatz auffallend hoch (in dem großen Material von MARBLE 13%, bei McKITTRICK und ROOT sogar 32,4%) gegenüber nur 2,5—4,8% bei Nichtdiabetikern (HOFMANN, BIGELOW und LOMBARD). Dabei ist es außerordentlich selten, daß die carcinomatöse Infiltration und Zerstörung des Pankreas so groß sind, daß zwangsweise ein sekundärer Diabetes entsteht wie in den Fällen von GRAFE (Z) und M. LABBÉ. Im allgemeinen geht der Diabetes dem Pankreastumor voraus.

Ähnlich häufig wie der Pankreaskrebs ist nur das Mammacarcinom, erst in weitem Abstände folgen Uterus- und Magencarcinom, noch seltener sind Leber, Blase und Darm der Ausgangspunkt, am seltensten Prostata und Gallenblase.

In der Vorinsulinära lagen bei größeren chirurgischen Eingriffen die gefährlichsten Komplikationen außer dem Koma vor. Ältere Statistiken weisen Todeszahlen bis zu 40% auf. Daher wurden früher größere Operationen bei Diabetikern möglichst eingeschränkt und nur aus dringender vitaler Indikation heraus vorgenommen. Die Mortalität ist dadurch natürlich erst recht hoch geworden.

Die Einführung des Insulins hat auch hier einen sehr segensreichen radikalen Wandel geschaffen, indem chirurgische Eingriffe bei sorgfältiger Vorbehandlung und fortlaufender Überwachung des Stoffwechsels bei Diabetikern keine wesentliche größere Mortalität aufweisen wie bei Nichtdiabetikern. Daher braucht die Indikationsstellung auch nicht wesentlich gegenüber der sonst üblichen eingeschränkt zu werden. So betrug in dem großen Material von JOSLIN aus den Jahren 1931—1936 bei 1030 Operationen die durchschnittliche Mortalität nur noch 6%. Für die einzelnen Gruppen differieren die Zahlen sehr erheblich, bei Carcinomen waren es 16%, bei Laparotomien 13%, bei größeren Amputationen 11%, bei Karbunkeln 9%, bei größeren Ohreingriffen 5% usw. Diese Zahlen sind besonders günstig (weiteres Material bei A. W. FISCHER und McKITTRICK und ROOT). Im allgemeinen ist dabei die primäre Operationsmortalität sehr gering, bei der sekundären sind es vor allem Herzinsuffizienzen, Kreislaufschwäche und Sepsis, denen die Kranken zum Opfer fallen.

Rechnet man, wie WILDER und seine Mitarbeiter getan haben (2086 Operationen bei 4800 Kranken), auch die kleineren chirurgischen Eingriffe mit, etwa die Hälfte bei WILDERS Material, so kommen noch günstigere Zahlen (3,3%) heraus. Voraussetzung ist, daß es sich ganz vorwiegend um gut ein-

gestellte Diabetiker handelt. Allerdings ist diese Forderung nicht immer zu erfüllen, da bei sofortigen Eingriffen eine vorbereitende interne Therapie nicht mehr möglich ist.

Die günstigsten Voraussetzungen werden geschaffen durch Normalisierung des Kh-Stoffwechsels auf hohem Niveau, d. h. bei etwa 200 g Kh, unter entsprechend starkem Insulinschutz [JOSLIN (Z), STÖRRING u. a.] zur Erzielung eines hohen Glykogengehaltes in der Leber, die bei der Operation besonders belastet ist. Auf der anderen Seite sind auch Hypoglykämien zu vermeiden, vor allem gilt das für geburtshilfliche Operationen wie Kaiserschnitt usw., weil hier vor allem der kindliche Organismus gefährdet ist. Ist vorbereitende Kh-Zufuhr auf oralem Wege nicht möglich, so muß Zucker (oder Dextropur, Dextroenergen usw.) subcutan, durch Tropfklistier oder eventuell in 10—20%iger Form intravenös gegeben werden. In den ersten 24 Stunden nach abdominalen Eingriffen, in denen keine Nahrung auf gewöhnlichem Wege eingenommen werden darf, sind 80—100 g Zucker am besten rectal als Tropfklistier in Kochsalzlösung zu geben. Für reichliche Flüssigkeitszufuhr (etwa 1½ Liter) ist zu sorgen. In anderen Fällen sind Kohlehydrate in ähnlicher Menge in Form von Milch, Citronen, Limonaden, Hafermehl, Reis usw. in den ersten 1—2 Tagen angebracht. Die Insulinmenge ist wegen der Gefahr der Hypoglykämie am Operationstage auf ½—⅔ der früheren Menge herabzusetzen, am besten unter genauer Blutzuckerkontrolle. In den folgenden Tagen kann dann gewöhnlich sehr rasch auf die ursprüngliche Standardkost wieder übergegangen werden. Bei plötzlich notwendig werdenden Operationen genügt es, die Acidose zu beseitigen. Vor massiven Insulindosen ist dringend zu warnen, mäßige Glykosurien und Hyperglykämien sind zunächst in Kauf zu nehmen; sie lassen sich später leicht beherrschen. Sehr eingehende therapeutische Ratschläge für die Behandlung des Diabetikers vor, während und nach der Operation finden sich bei MCKITTRICK und F. ROOT.

Sehr wichtig ist die Frage des Narkosemittels. Chloroform und Äther sind zu vermeiden, da sie sehr rasch die Glykogenvorräte des Herzmuskels einschmelzen (BROW und LONG) und ersteres auch in ausgesprochenem Maße die Leber schädigen kann. Wenn irgend möglich, sollte in Lokal-, Lumbal- oder Splanchnicusanästhesie operiert werden. Zur allgemeinen Betäubung eignen sich Lachgas, Äthylen und Panthotal, weil sie den Blutzucker entweder gar nicht oder nur mäßig in die Höhe treiben. Letzteres machen in ausgesprochenem Maße Morphin und seine Derivate.

m) Diabetes und Schwangerschaft.

Auf kaum einem Gebiete der Diabetesklinik ist im Laufe der Jahrzehnte ein so großer Wandel der Tatsachen und Anschauungen eingetreten wie in der Frage Diabetes und Schwangerschaft. Für die ältere Klinik lag hier überhaupt kein Problem vor. Ein so guter Kenner der Krankheit wie BOUCHARDAT (1875) hat überhaupt nie eine schwangere Zuckerkrankte gesehen, NAUNYN nur eine, auch v. NOORDEN in der 2. Auflage seines Diabetes (1906) nur eine. LECORCHÉ und FRERICHS gaben aus den 70er und 80er Jahren allerdings schon 6% an, in den späteren Statistiken von v. NOORDEN waren es 3,7—3,8%. Demgegenüber fand JOSLIN bei 202 seiner Kranken aus den Jahren 1898—1936 306 Schwangerschaften. Während vor etwa 20 Jahren nach den übereinstimmenden Statistiken von v. NOORDEN, SEITZ, ROSENBERG, WILDER und Mitarbeiter u. a. (weitere Literatur bei SCHUR und STÄHELIN) schon 4,7% der verheirateten Frauen in die Hoffnung kamen, sind es in JOSLINS Material der letzten Zeit bereits 10%, eine Zahl, die wir an unserem Material bestätigen können. In dem

großen Geburtsmaterial von LIEBMANN in Budapest und BRUNSGART in Oslo (etwa 60000 in 10 bzw. 25 Jahren) befanden sich nur 0,5% diabetische Frauen (Lit. bei KRAUS). Rechnet man nur die leichten Formen der Krankheit, so ist der Hundertsatz erheblich höher. So behandelte ich eine leichte Diabetikerin Mitte der 30er Jahre, die 8mal konzipierte, sowie eine andere, sogar sehr schwere, die bei der 2. Schwangerschaft ins Koma kam, hinterher in 3 Jahren noch 2mal gravide wurde. Es kann also keine Rede davon sein, daß zuckerkrankte Frauen im allgemeinen steril sind. Wenn diese Ansicht früher mit gewissen seltenen Ausnahmen zu Recht bestand, so kommt das daher, daß der Diabetes dank der neuzeitlichen Behandlung im Laufe der Jahrzehnte, vor allem seit Entdeckung des Insulins, ein völlig anderes Gesicht bekommen hat. Verwahrloste schwere Fälle, zum Teil mit Ausfall der Periode, wie sie früher an der Tagesordnung waren, gibt es heute kaum noch. Trotzdem bleibt die Tatsache auch heute noch bestehen, daß der Diabetes die Konzeption erschwert, auch wenn er gut kontrolliert ist. Es dürften dabei mehrere Gründe zusammenkommen, einmal Atrophien des Follikelapparates (KRAUS), ferner hormonale, in Form zu starker oder zu geringer Prolanproduktion seitens des Hypophysenvorderlappens (JOSLIN), Störungen, die sich durch fortlaufende Prolanbestimmungen in Blut und Harn feststellen lassen, schließlich morphologische in Gestalt genitaler Hypoplasien oder Uterusatrophien, die wahrscheinlich durch die Ovarialatrophien bedingt sind.

Der Nachweis von Zucker im Harn Schwangerer bedeutet keineswegs immer das Vorhandensein eines Diabetes. Zunächst ist immer, vor allem in den späteren Schwangerschaftsmonaten, an eine Laktosurie zu denken, die durch Nichtvergärung und andere Proben nachgewiesen werden kann. Aber selbst wenn es sich um Glucose handelt, kann es eine harmlose, nicht diabetische Glykosurie sein. Die Schwangerschaft bedeutet, und zwar vor allem in den ersten Monaten, eine Alteration des Kh-Stoffwechsels. So konnten PILLMAN, WILLIAMS und WILLS sowie CHASE [Lit. bei JOSLIN (Z)] bei 35—60% aller nichtdiabetischen Schwangeren eine Glykosurie nachweisen, ein Hundertsatz, der von den meisten Gynäkologen abgelehnt wird, wobei allerdings zu bedenken ist, daß bei ihnen meist keine fortlaufenden Zuckerkontrollen vorgenommen werden. Häufig lassen sich auch pathologische Hyperglykämiekurven gewinnen [WILLIAMS und RICHARDSON, zit. bei JOSLIN (Z)] oder pathologische Staubeffekte (NÜRNBERGER, vgl. auch HEYNEMANN). Gewöhnlich handelt es sich aber dabei um kleine Mengen von 0,2—1% mit 2—10 g Gesamtausscheidung, doch sind auch Werte bis 7% und 40 g vereinzelt beobachtet worden. Charakteristisch ist, daß die Mengen weitgehend unabhängig von der Kh-Zufuhr sind und mit der Geburt verschwinden. Da der Blutzucker fast immer normal ist, gehört die eigenartige Schwangerschaftglykosurie ins Gebiet des Diabetes renalis innocens hinein. MAASE hat 1911 die Abtrennung vorgenommen, später haben PORGES und seine Mitarbeiter und vor allem UMBER und ROSENBERG sie eingehend studiert. Da, wo pathologisches Verhalten des Blutzuckers gefunden ist, besteht meist der Verdacht eines latenten Diabetes, der nach der Geburt gleichfalls verschwinden kann, manchmal aber auch entweder gleich oder einige Zeit später, eventuell bei einer erneuten Gravidität in die manifeste Form übergehen kann. Auch Mischformen im Sinne eines starken renalen Einschlages eines echten Diabetes kommen, wie wir 6mal beobachten konnten, vor.

Die Schwangerschaft galt früher als eine sehr schwere Komplikation des Diabetes. Ältere Statistiken geben für die schweren Formen 50% Mortalität an. Die große Statistik von OFFERGELD aus dem Jahre 1909 verzeichnet einen Hundertsatz von 30% (meist an Koma), während weitere 21% in den nächsten 2 $\frac{1}{2}$ Jahren an ihrem Leiden oder Tuberkulose starben. COLORNI (zit. bei KRAUS)

errechnet für 85 Fälle der Weltliteratur eine Lebensdauer von nur 3 Jahren für 46% der Diabetikerinnen post partum. In der Insulinära sind diese Zahlen alle gewaltig gesunken. So geben HANSEN (zit. bei KRAUS) 17%, WALKER (zit. bei KRAUS) 10,5% und JOSLIN sogar nur 3,8% an, was immerhin noch das 6fache der Geburtssterblichkeit nichtdiabetischer Frauen bedeutet.

Nur in 5% der Fälle (JOSLIN) tritt der Diabetes in der Schwangerschaft auf. Die Verschlimmerung setzt gewöhnlich in den ersten Schwangerschaftsmonaten ein, was mit der gesteigerten Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens in Verbindung gebracht wird (vermehrte Produktion der diabetogenen Substanz von HOUSSAY und LUCKE). In den späteren Schwangerschaftsmonaten nimmt meist die Gefährdung der Mutter ab, wahrscheinlich durch die vermehrte Tätigkeit des fötalen Inselapparates, die der Mutter zugute kommt. Die Zunahme der Inseln bei solchen Embryonen ist von HEIBERG auch histologisch nachgewiesen. Während und nach der Geburt setzt dann eine erneute Verschlimmerung ein. Diese droht nicht nur von seiten des Koma, sondern auch von der herabgesetzten Widerstandskraft gegen puerperale Infektionen, Uterusatonie, Blutungsgefahren sowie der häufigen Überentwicklung der Föten, die in fast 30% vorliegt (Gewichte bis 7 kg) (FISCHER) und die Geburten erheblich erschwert.

Wenn auch vereinzelt Besserungen des Diabetes durch die Schwangerschaft beschrieben sind, so in den letzten Jahren von FORRO und RATHERY, so sind das große Ausnahmen, die fast nur für ganz leichte Fälle gelten und wohl durch eine besonders starke Tätigkeit des fötalen Inselapparates zu erklären sind.

Hat sich somit das Schicksal der schwangeren Diabetikerin unter dem Einfluß der neuzeitlichen Behandlung, insbesondere des Insulins, entscheidend gebessert, so kann das gleiche leider noch nicht vom Kinde gesagt werden. Die Diabetikerin neigt in hohem Grade zu Abort. Die älteren Statistiken weisen hier erschütternd hohe Zahlen auf, 67% nach OFFERGELD, 50% nach SEITZ und COLORNI, 30% nach v. NOORDEN. HANSEN gibt sogar für die Insulinära noch 43% an. Auch JOSLIN verzeichnet sehr hohe Zahlen, die je nach dem Alter der Mutter und der Dauer der Krankheit zwischen 15—65% kindlicher Mortalität schwanken. Die besten Chancen weist der relativ frische Diabetes (1 Jahr alt) bei der Frau zwischen 30 und 40 Jahren auf. Durch Kaiserschnitt läßt sich die Mortalität der Früchte von Erstgebärenden von 31 auf 25% herabsetzen. Mehrgebärende sind mit 50% sehr ungünstig daran. Bei genau eingestellten Diabetikerinnen ist die Wahrscheinlichkeit eines am Leben bleibenden Kindes nach JOSLIN 80% gegenüber 52% bei der nicht oder ungenügend behandelten Frau.

Die Ursachen des intrauterinen Absterbens sind vielfältig. Glykogenmangel, Acidose und unzureichende Diät spielen bei unbehandelten Diabetikerinnen sicher eine Rolle, aber wohl nicht die entscheidende, da die immer noch sehr hohe Mortalität auch bei gut eingestellten Frauen dadurch nicht erklärt werden kann. Von gynäkologischer Seite werden Hydramnios, Ernährungsstörungen in der Placenta und Überschwemmung des fötalen Organismus mit toxisch wirkenden Schlacken des Kh-Stoffwechsels in den Vordergrund gestellt, aber auch sie kommen wohl nur für die nicht eingestellte Diabetikerin in Betracht. JOSLIN mit seinen Mitarbeitern P. WHITE, S. TITUS und H. HUNT erblicken meines Erachtens zu Recht den Hauptgrund in einer übermäßigen Produktion von Prolan A durch Hypophysenvorderlappen und einer dadurch bedingten Senkung der Progesterinwirkung. Fortlaufende Bestimmungen des Prolanspiegels im Serum zeigten, daß bei normalem Gehalt die Schwangerschaft stets ohne Zwischenfälle verlief, während bei erhöhten Werten stets Komplikationen mit

Toxämie eintraten. In 2 Fällen sanken die Werte wieder zur Norm ab und es kam zu lebenden Kindern, in allen anderen zum Abort.

Aus diesen außerordentlich wichtigen Feststellungen haben JOSLIN und seine Mitarbeiter die therapeutischen Konsequenzen gezogen. Durch hohe Dosen von Progynon B (150000—300000 E) und 10—20 mg Proluton täglich gelang es, den Prolanspiegel im Blut auf normale Werte herabzusetzen und lebende Kinder zu erzielen. Nur in einem Falle kam es zum intrauterinen Fetal Tod, weil nach Erreichung normaler Werte die Hormontherapie abgesetzt worden war. Ein erneuter Anstieg führte dann sofort zum Abort, ein Beweis, daß die Hormonbehandlung bei erhöhtem Prolanspiegel dauernd fortgesetzt werden muß. Diese Behandlungswerte, die sich vorläufig nur auf ein kleines Material von 35 Fällen bezieht, ist zweifellos die Methode der Zukunft. Allerdings ist sie sehr kostspielig. In Deutschland ist sie vorläufig noch weitgehend unbekannt. Von ihrer Wirksamkeit konnte ich mich bei einer Kranken, die ich gemeinsam mit Professor GAUSS behandelte, überzeugen.

Es handelte sich um eine 42jährige Frau, die seit 8 Jahren an schwerem Diabetes litt und bereits 3 Aborte hinter sich hatte, der 2. führte zum Koma, in dem der Diabetes erst sicher festgestellt wurde. Trotz tadelloser Normalisierung des Kh-Stoffwechsels bei der sehr zuverlässigen, dauernd kontrollierten Kranken ließ sich der 3. Abort nicht vermeiden. Bei dem dringenden Verlangen der Kranken nach einem Kinde trotz aller früheren Enttäuschungen kam es zu einer 4. Schwangerschaft. Von der an sich indicierten Interruptio wurde deshalb abgesehen, und unter fortlaufender Progynon-Prolutonbehandlung gelang es, die Schwangerschaft bis 14 Tage vor dem angenommenen Geburtstermin aufrecht zu erhalten und dann durch Kaiserschnitt ein normales lebendes Kind von 3,5 kg Gewicht zur Welt zu bringen. Die Kranke war auf 220 g Kh und 50 E Insulin eingestellt. Auch nach der Geburt traten weder bei der Mutter noch beim Kinde Störungen auf, nur die Lactation kam langsam und anfangs unvollständig in Gang.

Es ist das meines Wissens die erste bisher in Deutschland vorliegende Beobachtung mit dieser neuen aussichtsreichen Behandlung. Ein Abwarten der Spontangeburt empfiehlt sich nicht, da die Frucht in den letzten uterinen Wochen ganz besonders gefährdet ist, und die Geburt erst recht deletär wirken kann. Deshalb wird sich der Kaiserschnitt in schweren und mittelschweren Fällen wohl nie vermeiden lassen.

Hinsichtlich der Insulinbehandlung bei der Schwangerschaft ist insofern Vorsicht geboten, als Hypoglykämien, gegen die offenbar der fötale Organismus sehr empfindlich ist, vermieden werden müssen. In schweren Fällen müssen daher nötigenfalls eine geringe Restglykosurie und etwas erhöhte Blutzuckerwerte (0,15%) in Kauf genommen werden. Vor allem gilt das zur Zeit der Geburt. Der während der Schwangerschaft meist gesteigerte Insulinbedarf geht gewöhnlich einige Tage nach der Geburt wieder auf die alten Werte zurück, doch gibt es auch Kranke, die einen Dauerschaden durch ihre Schwangerschaft davontragen.

Die Frage der Schwangerschaftsunterbrechung muß dank der geschilderten günstigen Situation heute ganz anders beantwortet werden wie früher. Außer dem Schaden für die Mutter ist die Wahrscheinlichkeit des Aborts in Rechnung zu stellen. Während z. B. v. NOORDEN und ISAAC noch 1927 beim schweren Diabetes fast immer zu frühzeitiger Schwangerschaftsunterbrechung rieten, ist heute die Sachlage eine andere geworden. Darüber, daß bei leichten und bei mittelschweren Fällen nur ausnahmsweise eine Interruptio angezeigt ist, herrscht heute Übereinstimmung. Nur bei Komplikationen mit anderen Krankheiten (Tuberkulose, Herzinsuffizienz, Basedow usw.) und progressiver Verschlechterung der Stoffwechsellage trotz gewissenhafter Behandlung sind Ausnahmen zulässig. Eine generelle Ablehnung der Interruptio wegen Diabetes (NÜRNBERGER) scheint mir verfehlt.

Bei der schweren Diabetikerin muß von Fall zu Fall entschieden werden. Bei bereits vorliegenden Aborten und einem Insulinbedarf von über 50 E, Neigung

zu Acidose und Infekten wird wohl fast immer die Unterbrechung notwendig oder zumindest ratsam sein. Das ist auch die Ansicht von UMBER und ROSENBERG, FALTA, STÄHELIN u. a. Bei erstgraviden nichtkomplizierten schweren Diabetikerinnen ohne progressive Verschlechterung der Stoffwechsellage mit Insulinbedarf von 50—100 E besteht heute meines Erachtens im allgemeinen keine Anzeige zur Unterbrechung, vor allem nicht unter Progynon-Prolutonschutz. Vorausgegangenenes Koma und besonders hoher Insulinbedarf machen hier selbstverständlich eine Ausnahme.

In der Sterilisation kann der Kreis der Indikationen weiter gezogen werden. Sie kommt meines Erachtens nicht nur bei allen Kranken, für welche die Frage der Interruptio bejaht wird, in Betracht, sondern auch da, wo bereits ein Abort vorausgegangen ist und der Diabetes durch die Schwangerschaft und Geburt eine deutliche bleibende Verschlechterung erfahren hat.

n) Seltene Komplikationen mit bisher nicht genannten Krankheiten.

Es ist selbstverständlich, daß eine so chronische Krankheit wie der Diabetes sich mit jeder anderen, auch seltenen kombinieren kann. Dabei handelt es sich wohl immer um ein zufälliges Zusammentreffen, da alle diese Erkrankungen beim Zuckerkranken im allgemeinen nicht häufiger zu sein pflegen wie bei Nichtdiabetikern gleicher Altersklassen.

Eine Ausnahme macht hier anscheinend in letzter Zeit die perniziöse Anämie. Galt sie früher als eine so große Rarität, daß ein Kenner mit der überragenden Erfahrung von v. NOORDEN sie überhaupt nicht erwähnt, so muß diese Ansicht heute korrigiert werden. ROOT hat allein aus JOSLINS Klinik 98 Fälle zusammengestellt. In der Literatur sind noch etwa 20 weitere beschrieben (vgl. ROOT, NEUBURGER und BENJAMIN). Unsere Klinik verfügt über 3 nicht publizierte Beobachtungen. Auch von der Seite der Anämie betrachtet ist der Diabetes wohl häufiger wie bei Nichtanämischen. MURPHY und HOWARD fanden bei 440 Perniciosakranken 6mal, d. h. in 2% einen Diabetes. Diabetes und perniziöse Anämie können auch in der gleichen Familie gehäuft vorkommen [vgl. den Stammbaum von G. R. MINOT, zit. bei JOSLIN (Z)]. Die häufigere Kombination beider Erkrankungen dürfte mit ROOT wohl im wesentlichen damit zusammenhängen, daß dank ihrer günstigen therapeutischen Beeinflußbarkeit und dadurch wesentlichen Verlängerung beider Krankheiten die Wahrscheinlichkeit einer Kombination wächst. Im allgemeinen geht der Diabetes voraus (nach ROOT in 84%), worin man doch eine gewisse Bereitschaft oder einen günstigen Entwicklungsboden für die Blutkrankheit erblicken könnte. FALTA denkt dabei an die bei Diabetikern so häufig vorkommende Hypacidität, ROOT an die häufigen Leberschädigungen beim Diabetes. Soweit bei dem noch nicht sehr großen Material schon ein Urteil möglich ist, scheinen die beiden Krankheiten sich nicht wesentlich zu stören oder ungünstig zu beeinflussen. Eine kombinierte Behandlung, die beiden gerecht wird (Leber am besten in Form von intramuskulären Injektionen) stößt auf keine Schwierigkeiten.

Polycythämie (vgl. z. B. UMBER und SECKEL), Kombinationen mit Leukämie, Lymphogranulomatose, hämorrhagische Diathese, Agranulocytose sind als große Raritäten beschrieben worden (z. B. von JOSLIN). Schließlich sei noch erwähnt, daß auch Knochenveränderungen im Sinne der Osteoporose bei schweren Diabetikern vorkommen können, aber nur, wenn sie gar nicht oder mangelhaft behandelt sind. Die geeignete Therapie beseitigt in jedem Falle diese Veränderungen. Diabetische Gelenkerkrankungen gibt es nicht. Von Rheumatismus, Myalgien und Gicht war schon an anderer Stelle die Rede.

3. Die Endstation der Erkrankung.

(Symptomatologie des Coma diabeticum, Kreislaufkollaps.)

Das Coma diabeticum ist die meist akut einsetzende Verschlimmerung der Zuckerkrankheit bis zur schweren Lebensbedrohung, früher sogar bis zum sicheren Tode. Die Namengebung stammt anscheinend von KUSSMAUL (1874) in seiner berühmten Arbeit über die große Atmung, nachdem früher schon von älteren Autoren (v. STOSCH, v. BUSCH, MARSH, PETERS u. a., Lit. bei KUSSMAUL und FALTA) ähnliche Zustände beschrieben wurden, die aber meist falsch gedeutet, vielfach mit Coma uraemicum verwechselt wurden. Es ist das große Verdienst von KUSSMAUL, hier eine ganz klare Trennung geschaffen, das Wesen erkannt und zuerst meisterhaft beschrieben zu haben.

In der Vorinsulinära starben alle Zuckerkranken, soweit sie nicht interkurrenten Krankheiten erlagen, an dieser akuten Verschlimmerung ihres Grundleidens. Es waren das etwa 64%. Morbidität dieses Zustandes und Mortalität fielen zusammen. Seit Entdeckung des Insulins ist das Koma eine Seltenheit geworden. In JOSLINS (Z) großem Material sind es nur noch 2%, in dem unseren (etwa 2000 Fälle) 4%, bei FALTA (Z) 6%. Die Mortalität in diesem Zustande beträgt in den besten Statistiken von PETREN 5,6%, von JOSLIN 6,1%. In der großen Zusammenstellung von BERTRAM schwanken die Zahlen in den breiten Grenzen von 5,6—73,9%. In dem Würzburger Material sind es 27,3%. Berechnet man die Zahlen auf die Gesamtzahl der in der Klinik behandelten Diabetiker, so starben von diesen im Koma bei JOSLIN nur noch etwa 0,14%, bei uns 0,85%.

Die prognostische Bedeutung dieses schweren Krankheitsbildes hat damit glücklicherweise erheblich nachgelassen, um so mehr ist die therapeutische gestiegen.

Das Koma (von $\kappa\acute{\omega}\mu\alpha$ = tiefer Schlaf) ist ein Zustand schwerster Vergiftung, die in diesem Falle durch gesteigerte Anhäufung toxisch wirkender Ketonkörper (β -Oxybuttersäure, Acetessigsäure, Aceton) hervorgerufen ist (vgl. hinsichtlich der stoffwechselfathologischen Seite S. 468). Zustände tiefer Bewußtlosigkeit kommen häufig bei Kranken vor. Vergiftungen jeglicher Art führen auf ihrer Höhe dazu, mögen sie von außen dem Körper zugeführt werden wie bei CO, Schlaf- oder Betäubungsmitteln oder schweren Infektionen, oder im Körper selbst entstehen, wie das Coma uraemicum, hepaticum, anaemicum, carcinomatosum, hypochloroemicum und im Endzustand schwerer innersekretorischen Störungen (Addison, hypophysäre Kachexie, eventuell M. Basedowi) usw. Ferner können alle organischen Gehirn- und Hirnhauterkrankungen und manche funktionelle vasomotorische wie Ohnmacht, Hysterie, Epilepsie, Comotio cerebri usw. dazu führen. Entscheidend ist der Angriff an den vegetativen Zentren und den mit den Bewußtseinsvorgängen verknüpften Gehirnabschnitten. Gleichwohl weist das diabetische Koma einige charakteristische und nur ihm eigene Züge wenigstens in vielen Fällen auf. Nur selten bricht es ohne Vorboten, ja ohne vorherige Erkennung der Krankheit ganz akut über die Kranken herein, wie ich es einmal bei einem Kollegensohn erlebte, der dabei nachts aus dem Fenster stürzte und erst in den frühen Morgenstunden bereits reaktionslos gefunden wurde oder bei einer graviden Frau nach eben eingetretenem Absterben der Frucht. Meist geht ihm ein Vorstadium abweichenden körperlichen und seelischen Verhaltens voraus, das Präkoma, das klar vom Arzte erkannt werden muß, da in diesem Zustand, soweit nicht weitere Komplikationen vorliegen, sämtliche Kranke gerettet werden können. Das diabetische Präkoma, das selbstverständlich jeder Art komatösen Zustandes vorangehen kann, ist körperlich durch ein zunehmend schweres Krankheitsgefühl, große Mattigkeit und Müdigkeit,

psychisch durch Apathie, Abulie und steigende Dösigkeit charakterisiert. Oft setzt schon in diesem Zustand, zuerst bei Bewegungen, dann auch bei völliger Ruhe, ohne erkennbare kardiale oder pulmonale Ursache eine Dyspnoe mit sehr tiefer und oft beschleunigter Atmung ein, die große Atmung von KUSSMAUL. Gleichzeitig entströmt dem Munde der obstartige Geruch des Acetons, der die Diagnose sichert. Die KUSSMAULsche Atmung an sich ist nicht eindeutig, da alle schweren Intoxikationen, vor allem das Coma uraemicum und anämicum, sie aufweisen können, wenn auch viel seltener wie die Zuckerkrankheit. Wird der Kranke sich selbst überlassen und unterbleibt die lebensrettende Therapie, so gleitet er allmählich oder rasch, je nach Zunahme der Ketonkörper im Blute und Abnahme der Alkalireserve der Gewebe, in den Zustand einer immer mehr sich vertiefenden, schließlich reaktionslosen Bewußtlosigkeit hinüber, in dem die große Atmung erst auftritt oder sich verstärkt. Für diesen Zustand ist charakteristisch eine auffallende Abnahme des Gewebsturgors. Am besten ist das an den Augen zu konstatieren. Die Bulbi werden weich (Hypotonia bulbi). KRAUSE hat das 1904 zuerst festgestellt, später ist sie dann vor allem von augenärztlicher Seite eingehend studiert (vgl. HEINE, HERTEL, EHRMANN und ESSER, KOCHMANN und RÖMER, ED. GRAFE, ELSCHING u. a., Lit. bei HEINE und FALTA). Die Ursache ist noch nicht genügend geklärt. Wahrscheinlich spielen kolloidchemische Vorgänge eine entscheidende Rolle (Entquellung des Glaskörpers nach ED. GRAFE?). Andere, wie z. B. FALTA (Z) denken an vasculäre Hypotonien infolge Vasomotorenlähmung. Es müßte sich dabei allerdings um lokale Prozesse handeln, denn die Bulbushypotonie kann schon im Präkoma bei noch annähernd normalen Blutdruckwerten einsetzen. Mit feineren Tensometern läßt sich die Druckabnahme der Bulbi auch quantitativ bestimmen. Diagnostisch hat ihre Feststellung sehr große Bedeutung, da sie bei allen anderen Komaarten fehlen soll. Leider ist das nicht ganz richtig, da wir ganz vereinzelt auch in dem differentialdiagnostisch so wichtigen hypoglykämischen Koma das gleiche Phänomen beobachten konnten.

Außer der tiefen Bewußtlosigkeit fehlen in der Regel im unkomplizierten Koma weitere neurologische Erscheinungen, doch kann es ganz selten zu Zuckungen, Babinski und anderen Reflexanomalien kommen. Im Augenhintergrund zeigt sich manchmal eine Lipomaemia retinae als Zeichen einer allgemeinen starken Lipämie, doch kommt das auch außerhalb des Komas vor. Sehr oft, wenn auch keineswegs regelmäßig, kommt es zu einer Leukocytose mit Linksverschiebung (ALLAN), auch ohne gleichzeitig bestehenden Infekt. Dieser Zustand kann stundenlang, sehr selten über einen Tag ziemlich unverändert andauern. Setzt dann nicht die allein wirksame Insulintherapie mit ganz massiven Dosen (vgl. darüber S. 569) ein, so werden die Intoxikationsschäden irreversibel und das Koma tritt in das Endstadium ein, aus dem es kein Entrinnen mehr gibt. Es kommt zum Versagen des Kreislaufes, die Pulsfrequenz steigt, der Blutdruck sinkt ebenso wie das Schlagvolumen (LAUTER und BAUMANN), die Atmung wird oberflächlich und frequent, die Körpertemperatur fällt, um manchmal kurz vor dem Tode durch Versagen des Wärmezentrams noch zu ganz hohen Werten anzusteigen. In wenigen Stunden, oft ganz jäh, fast wie beim Sekundenherztod, tritt dann das Ende ein.

Das Koma ist in seinen Anfängen manchmal eingeleitet oder begleitet von eigenartigen abdominellen Beschwerden, die diagnostisch von großer Bedeutung sind. Wenn sie auch schon lange bekannt sind, so ist ihnen doch erst in den letzten Jahren wieder erneute Bedeutung geschenkt worden (vgl. vor allem die monographische Darstellung von BERNING). Meist handelt es sich nur um ein gewisses Druck- und Völlegefühl im ganzen Leib oder in der Magengegend mit oder ohne Durchfälle und Erbrechen, seltener um ausgesprochene Schmerzen

in der Oberbauchgegend mit Bauchdeckenspannung, kleinem frequentem Puls und Facies abdominalis. Kommt noch dazu die im Koma sehr häufige mit Linksverschiebung verbundene Leukocytose, so resultiert ein peritonitisähnliches Krankheitsbild, die sog. diabetische Pseudoperitonitis (BÖGER und WENDT). In den letzten Jahrzehnten sind zahlreiche derartige Fälle auch von chirurgischer Seite beschrieben worden (vgl. z. B. EHRMANN und JACOBY, USADEL, ALLAN, CRECELIUS, WARFIELD, WIECHMANN, A. W. FISCHER, BÖGER und WENDT, BEARWOOD u. a., Lit. bei BERNING). BEARWOOD gibt an, in 71% seiner 114 präkomatösen oder komatösen Diabetiker diesen Symptomenkomplex beobachtet zu haben, eine Zahl, die aber nur erreicht werden kann, wenn leichteste abdominale Beschwerden mit eingerechnet werden. Bei jugendlichen Diabetikern ist er häufiger als bei älteren (HEINKELE). So können Verwechslungen mit Ulcus, Cholelithiasis, Cholecystitis, Pankreatitis, Appendicitis, Ileus, Nephrolithiasis usw. entstehen und die Kranken, zumal wenn der Diabetes unerkannt blieb, zum Chirurgen führen.

Als Beispiel sei folgende, sehr eindrucksvolle eigene Beobachtung wiedergegeben.

Ein Kranker kam mit der typischen Anamnese eines Ulcus pylori zu einem Chirurgen. Die Röntgenuntersuchung zeigte auch eine hochgradige Pylorusstenose. Erst während der Vorbereitung zur Operation wurde der Urin untersucht, der überraschenderweise sehr viel Zucker und Ketonkörper enthielt. Als ich einige Stunden später den Kranken sah, war er bereits komatös und konnte selbst mit 300 E Insulin, eine für die damalige Zeit (1925) enorme Dosis, nicht mehr gerettet werden.

Die komatöse Magenatonie ist vor allem von BERNING (unter BERG) röntgenologisch eingehend studiert. KUSSMAUL hat sie anscheinend zuerst beschrieben (1874), ohne ihre Bedeutung zu ermessen. Unter 13 röntgenologisch und autoptisch untersuchten Komatösen mit pseudoperitonitischen Beschwerden fand BERNING 11mal eine ausgesprochene Magenektasie und Atonie. Ursache dieser Störungen dürfte wohl eine zentrale Vaguslähmung sein (vgl. auch BERNING), zumal experimentelle Vaguslähmung die gleichen Bilder hervorruft (KLEE, KOENNECK). In anderen Fällen ließ sich durch Diastasebestimmung im Urin operativ oder autoptisch eine Pankreaserkrankung als Ursache feststellen (WARFIELD, NÄGEL, BERNIG u. a.). Größere anatomische Veränderungen sind im ganzen doch sehr große Seltenheiten. Bei 22 Komasektionen unseres Krankengutes der letzten 10 Jahre wurden sie nur 3mal gefunden. Die richtige Erkenntnis der Situation ergibt ohne weiteres die richtige Therapie. Es muß sofort eine energische Komabehandlung einsetzen unter Zuhilfenahme von Magenspülungen, Flüssigkeitsinjektionen, eventuell intravenösen hochprozentigen NaCl-Lösungen (ENGEL) (vgl. S. 572). Handelt es sich um pseudoperitonitische Symptombildung, so pflegen Beschwerden und Leukocytose in wenigen Stunden wieder zu verschwinden. Ist trotz Besserung oder Beseitigung der Acidose der Status unverändert, oder verschlechtert sich der Zustand mit zunehmender Leukocytose eventuell unter Auftreten toxisch geschädigter Formen, so liegt eine echte Entzündung vor, für die die jeweiligen chirurgischen Indikationen gelten.

Seit FRERICHS und NAUNYN ist es bekannt, daß das Endstadium der Zuckerkrankheit nicht immer in der typischen, oben geschilderten Weise unter dem Bilde des Komas verläuft. Es wird vielmehr beherrscht vom Kreislaufkollaps. Vor allem gilt das für sehr elende oder komplizierte Fälle von Diabetes. In den letzten Jahren des Weltkrieges war dieser Ausgang sogar der häufigere. Hier wird durch Mangel an Widerstandsfähigkeit das Komastadium quasi übersprungen und der Zusammenbruch des Zirkulationssystems erfolgt in wenigen Stunden oder ganz plötzlich.

Heute sehen wir diese Todesart nur relativ selten, am häufigsten bei Komplikationen, so daß es oft unklar bleibt, wie weit diese selbst oder das Grundleiden

an diesem jähen Ende schuld sind. Eine massive Insulin-Traubenzucker-Strophanthintherapie kommt meist zu spät. In manchen Fällen konnten wir zwar eine deutliche Besserung der Stoffwechsellage erreichen, aber den Tod nicht abwenden. Nur ganz vereinzelt gelingt es nochmal, einen Kranken zu retten.

IV. Die Diagnose der Zuckerkrankheit und die Klinik des sogenannten Diabetes renalis.

Außer der Fettsucht gibt es kaum eine Krankheit, die so leicht zu erkennen ist wie der Diabetes mellitus. Maßgebend sind Anamnese, Urin- und Blutzuckerbefund. Die Klagen der Kranken sind meist so charakteristisch, daß selbst ein zunächst negativer Urin nicht irre machen kann. Die wichtigsten Angaben seien nochmal kurz wiederholt: Mattigkeit, Durst, Hunger, Abmagerung, Juckreiz und Ausschläge, Lockerung der Zähne, Potenzstörungen usw. Fast nur der M. Basedow kann ähnliche Störungen bieten, doch sind sie dann fast immer mit anderen von seiten der Kreislauforgane und des Nervensystems verquickt.

Fallen die Zuckerproben negativ aus, so ist immer zunächst die Frage der Behandlung zu klären. Leider ist es auch heute noch immer nicht Gemeingut der Ärzte geworden, daß der richtig behandelte Diabetiker keinen Zucker ausscheidet. Immer wieder erleben wir es jetzt im Kriege, daß Zucker Kranke bei einer ganz klaren eindeutigen Anamnese (eventuell sogar mit Insulin) auf Grund einer negativen Zuckerprobe bei einer Musterungsuntersuchung als kv. bezeichnet werden. Auch beim unbehandelten, ganz leichten Zuckerkranken kann der mitgebrachte oder in der Sprechstunde bzw. in der Klinik entleerte Urin zuckerfrei sein. In verdächtigen Fällen darf man sich mit einer einmaligen Untersuchung nicht begnügen, sondern die Proben müssen nach Kh-Belastung wiederholt werden. Bleibt auch dann noch, wie z. B. bei erblich Belasteten oder sehr Ängstlichen ein Verdacht bestehen, so muß der nüchterne Blutzucker untersucht oder bei Fahndung auf einen latenten Diabetes die Doppelbelastungsprobe (nach STAUB und TRAUGOTT, vgl. S. 437 und 493) angeschlossen werden. Der negative Ausfall dieser Proben spricht dann allerdings fast 100%ig gegen das Vorliegen eines Diabetes.

Auf der anderen Seite ist der positive Ausfall der üblichen Zuckerproben keineswegs immer beweisend für eine Zuckerkrankheit, vor allem nicht, wenn nur sehr kleine Mengen reduzierender Substanz gefunden werden. Zunächst ist dann die Frage der Glucuronsäuren zu klären, die nicht vergären. In sehr starker Konzentration können auch Harnsäure und Kreatinin reduzieren. Auch an die außerordentlich seltene Homogentisinsäure wäre zu denken, doch tritt hier die Reduktion auch in der Kälte auf und NYLANDERSche Probe, Gärung und Polarisation sind negativ. Auch können in sehr seltenen Fällen andere Kohlehydrate in den Urin übertreten wie Lactose, Galaktose, Lävulose, Pentose usw. (Näheres darüber S. 467). Bei der Lactose ist das am häufigsten, aber dann handelt es sich fast stets um schwangere Frauen.

Aber auch eine nachgewiesene Glykosurie bedeutet keineswegs immer einen Diabetes, da es sehr viele transitorische Formen gibt, im Fieber, bei Basedow, Hypophysenerkrankungen, bei Schädelverletzungen, organischen Gehirnleiden, Vergiftungen (besonders Co), nach Medikamenten [Curare, Coffein, Morphin, Strychnin, Sublimat usw., vgl. LICHTWITZ (Z)], Myokardinfarkten, Gravidität usw. Durch die Begleitumstände und Wiederholung der Proben ist die Situation aber meist rasch geklärt. Glucosegehalt über 2—3% spricht mit einer Wahrscheinlichkeit von mindestens 99% für einen echten Diabetes.

Die größte diagnostische Schwierigkeit macht die Differentialdiagnose gegenüber dem renalen Diabetes (Theoretisches vgl. S. 457). Diese zuerst von LÉPINE 1895 beschriebene und dann von G. KLEMPERER als Diabetes renalis bezeichnete Form extrainsulärer Glykosurie gilt als sehr selten. So fand FOWLER in Montreal unter 4000 Glykosurien nur 7mal einen Diabetes renalis. MARBLE und JOSLIN verzeichnen auf 14000 Glykosurien 54 Fälle = 0,4%. R. SCHMIDT behauptet, überhaupt keinen Diabetes renalis gesehen zu haben. UMBER sah in 10 Jahren (1914—1924) 25 derartige Kranke. In unserem Material ist der Prozentsatz mit 2% allerdings höher, vor allem infolge der Diabetiker-Lazarettabteilung, in die auch manche Untersuchungsfälle kommen. Es ist bekannt, daß viele Fälle bei Lebensversicherungsuntersuchungen gefunden werden, was MACLAREN veranlaßte, geradezu von einem häufigen Krankheitsbild zu reden. Auch MACLEAN (bei systematischen Studentenuntersuchungen), zit. bei HANHARDT und J. HOLST (bei zufällig entdeckten Glykosurien), berichten über auffallend hohe Zahlen.

Auch Mischformen mit echtem Diabetes, die früher gezeugnet wurden, sind gar nicht selten. Auch UMBER und ROSENBERG, die früher für scharfe Trennung waren, haben sie beschrieben. v. NOORDEN und ISAAC hatten daher vollkommen recht (vgl. auch FALTA), wenn sie eine Brücke zwischen insulinärem Diabetes und renaldiabetischen Symptomen schlagen wollten. Es ist das auch ohne weiteres verständlich, da HJÄRNE bei systematischen Familienuntersuchungen in einer Diabetikerfamilie manifesten, latenten und renalen Diabetes nebeneinander feststellte. Der Diabetes innocens vererbt sich in einfacher Dominanz (Lit. und Diskussion bei HANHART).

Als typische Kriterien des renalen Diabetes gelten normaler Blutzucker, mäßige Glykosurie, Unabhängigkeit der Zuckerausfuhr von der Kh-Zufuhr sowie fehlende oder geringfügige Acidose [FRANK, UMBER und ROSENBERG, v. NOORDEN (Z) u. a.].

FALTA hat sich in einer besonderen Studie gegen die Stichhaltigkeit dieser Kriterien gewendet. Seine Beobachtungen beweisen aber meines Erachtens nur, daß die Begriffe mäßige und paradoxe Glykosurie nicht zu eng gefaßt werden dürfen. Eine stärkere Acidose spricht immer gegen einen rein renalen Diabetes, das gilt auch für die meines Erachtens nicht richtig gedeutete Beobachtung von BONEM und HECHT.

Wenn man von den zweifellos nicht ganz seltenen Mischformen absieht, so ist in der Regel die Differentialdiagnose Diabetes mellitus und Diabetes renalis leicht zu klären.

Die Anomalie trägt zu Recht den Namen Diabetes innocens. Wir kennen Kranke, bei denen sie über 30 Jahre bestanden hat, ohne irgendwelche Beeinträchtigungen von Gesundheit und Leistungsfähigkeit. Die Möglichkeit eines Überganges in die echte Form besteht theoretisch durchaus. UMBER (Z) hat das zweimal gesehen, JOSLIN unter seinen 54 Fällen nie, ebensowenig wie wir und andere Kliniker.

Eine Behandlung der reinen Fälle erübrigt sich, solche Kranke sind sogar als kriegsverwendungsfähig zu bezeichnen, falls nicht andere Störungen vorliegen. Bei Kombinationen mit echtem Diabetes ist natürlich der letztere wie gewöhnlich zu behandeln, doch ist selbstverständlich eine Zuckerfreiheit des Urins nicht zu erreichen.

Die wichtigen Untersuchungen von VERZÁR und LASZT über die entscheidende Rolle der Nebennierenrinde bei der Phosphorylierung der Glucose haben therapeutische Versuche mit diesem Hormon auch beim renalen Diabetes nahegelegt. RÜHL und THADDEA haben zuerst über solche Versuche, die günstig ausfielen, berichtet. HOFF fand auch beim experimentellen renalen Diabetes

mit Phlorrhizin einen günstigen Einfluß von Corticosteron im Sinne einer Herabsetzung, wenn auch nicht des Verschwindens von Zucker, was auf eine verbesserte Rückresorption des Zuckers durch die Tubulizellen zurückgeführt wird.

Von den 2 Kranken von RÜHL und THADDEA besteht bei dem ersten, der die typischen subjektiven Erscheinungen des echten Diabetes bot, durchaus die Möglichkeit einer Kombination mit D. m., so daß UMBER, der den Kranken schon früher beobachtet hatte, ausdrücklich die Differentialdiagnose zwischen extrarenaler Glykosurie und beginnendem D. m. offengelassen hatte. Auch die Zuckerausscheidungen bis zu 60 g am Tage sind für eine Mischform verdächtig. Leider fehlen fortlaufende tägliche Angaben, da der Kranke anscheinend ganz vorwiegend ambulant untersucht wurde. Bei dem 2. Fall handelt es sich um eine sehr geringe renale Glykosurie bei primären Hypophysenstörungen. Beide Beobachtungen sind also nicht beweiskräftig. Es ist daher auch nicht erstaunlich, daß die Nachprüfungen von BARTELHEIMER sowie ROBBERS und WESTENHOEFFER negativ ausfielen. Das gleiche gilt für 10 eigene Beobachtungen.

V. Die Therapie des Diabetes mellitus.

Das Ziel jeder Behandlung ist die Beseitigung der Krankheit, die Restitutio ad integrum. Auch für die Zuckerkrankheit ist das anzustreben, wenn die Erfahrung auch leider zeigt, daß eine solche Heilung nur in sehr wenigen Fällen möglich ist, weil die Schädigung der LANGERHANSschen Inseln in der Regel mehr oder weniger irreversibel ist. Wir werden daher meist gezwungen sein, unser Ziel niedriger zu stecken, d. h. die Krankheitserscheinungen zu beseitigen und eine Normalisierung des Kh-Stoffwechsels herbeizuführen auf einem für den Kranken erträglichen Niveau. Dazu gehört die Beseitigung der Zucker- und Ketonkörperausscheidung im Harn, die Herabdrückung des Blutzuckers auf annähernd normale Werte, und zwar bei einer Diät, die den jeweiligen Kohlehydrat- und Calorienbedürfnissen Rechnung trägt und Wohlbefinden und Leistungsfähigkeit ermöglicht. Im Prinzip ist das für etwa 90% der Kranken durch die heutige Behandlung zu erreichen.

Man sollte denken, daß diese Aufgaben so klar und selbstverständlich sind, daß es hier keine widersprechenden Ansichten mehr geben sollte. Die meisten Kenner der Krankheit wie NAUNYN (Z), v. NOORDEN (Z), UMBER (Z), JOSLIN (Z), LICHTWITZ (Z), FALTA (Z), THANNHAUSER (Z), GROTE (Z), STEPP (Z), ESCUDERO (Z) u. a. reden ganz übereinstimmend der Schonungsbehandlung des Pankreas das Wort. Auch ich habe immer wieder diesen Standpunkt vertreten. Leider gibt es immer wieder vereinzelte Outsider. Ja, es mehren sich sogar die Stimmen, die schon mit sehr viel bescheideneren Erfolgen sich zufrieden geben. So wird von R. SCHMIDT die Glykosurie des sthenischen Überdruckdiabetikers für ziemlich irrelevant gehalten. LAURITZEN findet es nicht bedenklich, wenn schwere Diabetiker ohne Komplikationen täglich 10—20 g Zucker ausscheiden. Neuerdings trägt BERTRAM sogar Studenten und praktischen Ärzten die Auffassung vor, daß es besser sei, wenn ein Diabetiker von 160 g Kh 20 wieder ausscheidet, als wenn er mit 80 g zuckerfrei ist. Von zahlreichen Verfechtern sehr kh-reicher Regime oder der freien Kost (vgl. S. 550) werden hohe Blutzuckerwerte bis 200 mg-% oder darüber ohne weiteres in Kauf genommen, ja es gibt sogar Verfechter der Ansicht, daß die Hyperglykämie ein Selbststeuerungsvorgang sei, den man gar nicht bekämpfen dürfe [BRENTANO, ERKELENTZ, BERTRAM (Z) u. a.]. Sie berufen sich dabei auf STAUB, der den Standpunkt vertrat, daß die Hyperglykämie insofern ein Regulationsvorgang sei, als die Steigerung der Blutzuckerkonzentration die durch Insulinmangel herabgesetzte Kh-Umsatz-

geschwindigkeit in den Zellen, vor allem der Muskulatur, beschleunigen soll. Es handelt sich dabei aber immer nur um eine Seite des sehr komplizierten Hyperglykämieproblems. Eine mindestens ebenso große, wenn nicht noch größere Rolle spielen aber 2 andere Faktoren, die durch Insulinmangel zwangsweise gesteigerte Glykogenolyse in der Leber und in manchen Fällen eine erhöhte Ausscheidungsschwelle der Niere für Zucker. STAUB hält auch im letzteren Falle eine Regulationseinrichtung für möglich, aber wohl kaum zu Recht, denn in solchen Fällen bestehen meistens gleichzeitig Veränderungen an Nieren und Gefäßsystem. Die Berufung auf STAUB ist aber auch darum abwegig, weil auch für ihn das Sinken des Blutzuckers das beste Zeichen für die Besserung der Stoffwechsellage ist, die mit allen Mitteln anzustreben sei. Während somit für die meisten Vertreter der neuen Richtung Glykosurie und Hyperglykämie nur eine sekundäre untergeordnete Bedeutung besitzen, ist für sie das Entscheidende die Erzielung einer möglichst hohen Kh-Bilanz. Man sollte meinen, daß eine solche revolutionäre Auffassung, die selbst in der langen, wechselreichen Geschichte der Diabetesbehandlung ein Novum ist, theoretisch und praktisch gut gestützt ist. Leider ist aber das Gegenteil der Fall. Richtig ist nur der Gedanke, daß der Kh-Bestand des Organismus unter einen bestimmten Betrag, der wohl mit einer Verwendung von 80—100 g Kh beim Erwachsenen gedeckt sein dürfte, nicht heruntersinken sollte. (Weitere Diskussionen bei Besprechung der kh-reichen Regime und der freien Kost S. 560.)

Tatsächlich gibt es keinen plausiblen Grund, mit der Therapie auf halbem Wege stehen zu bleiben und Glykosurie und Hyperglykämie nicht zu beseitigen. Mir kommt das genau so vor, als ob ein Chirurg bei der Exstirpation eines malignen Tumors ein Stück davon stehen läßt aus vagen Vorstellungen darüber, daß dieser Rest dem Körper nützlich sein könnte (GRAFE). Für die Chirurgie ist die totale Entfernung de facto eine Selbstverständlichkeit. Auch beim Diabetes ist eine totale Therapie unter allen Umständen anzustreben, weil das Heil der Kranken davon abhängt und sie, richtig geleitet, fast immer durchführbar ist. Immer wieder zeigt die Erfahrung über lange Zeiträume, daß ein Bestehenlassen von Glykosurie und Hyperglykämie eine Verschlechterung der Krankheit herbeiführt. Solche unvollständig behandelten Kranken erleiden leicht das Schicksal der gar nicht behandelten, die auf ihre Krankheit keine Rücksicht nehmen. Durch Überbelastung des Inselapparates sinkt ihre Toleranz von Jahr zu Jahr. Wie falsch es ist, kleine Glykosurien ohne zwingenden Grund in Kauf zu nehmen, geht am besten aus der Tatsache hervor, daß zahllose empfindliche und feinorganisierte Diabetiker auf die kleinsten Zuckerausscheidungen sofort mit deutlichen Beschwerden, einem Nachlassen ihrer Leistungsfähigkeit, Pruritus, Dermatitis usw. reagieren, Störungen, die sofort beseitigt sind, sobald wieder eine Normalisierung des Kh-Stoffwechsels eingetreten ist. Solche wohlbekannteren Beobachtungen beweisen zur Genüge, daß das Ziel der Diabetesbehandlung unter allen Umständen die totale Regularisierung des Zuckerumsatzes sein muß. Auch aus didaktischen Gründen halte ich die sog. neue Lehre für sehr gefährlich, da sie zu leicht bei Publikum und Ärzteschaft einer laxen Handhabung der Diät überhaupt Vorschub leistet.

Leider gibt es Ausnahmen, in denen die Regularisierung des Kh-Stoffwechsels nicht gelingt oder nur um den Preis sehr hoher Insulindosen. Das sind Mißerfolge, denen gegenüber wir vorläufig resignieren müssen, die wir aber nicht durch optimistische Umdeutung leicht nehmen dürfen. Hier liegen für die Zukunft die Hauptaufgaben der Therapie.

Früher gab es nur eine Behandlungsmethode für die Zuckerkrankheit, die diätetische. Seit der Entdeckung des Insulins sind wir aber in der glücklichen Lage, eine viel wirksamere, ätiologische Therapie zu treiben, die uns theoretisch

in den Stand setzt, das Defizit im Körper durch Zufuhr von außen zu decken. Die stolzen Hoffnungen, mit dem Insulin allein zum Ziel zu kommen, haben sich aber leider nicht erfüllt, wenn sie auch zum Teil heute wieder in der sog. freien Diät künstlich angefacht werden. Die diätetische Behandlung ist auch heute noch das Rückgrat der Diabetestherapie. Der einzige, allerdings sehr bedeutungsvolle Unterschied gegenüber der Vorinsulinära beruht darin, daß das Insulin es uns ermöglicht, die Diät viel zweckmäßiger, liberaler, individueller und für den Kranken erträglicher zu gestalten.

Die beste und leichteste Behandlung ist zweifellos die vorbeugende. Auch beim Diabetes gibt es eine Prophylaxe. Für diese kommen vor allem Fettsüchtige und erblich Belastete in Betracht, daneben aber auch Gichtiker, endokrin Erkrankte und Arteriosklerotiker. Durch orale, intravenöse, stufenweise Belastung, vor allem aber den STAUB-Versuch, läßt sich oft ein latenter oder ganz in den Anfängen steckender Diabetes erkennen. STEINER und LEMSER haben Fälle beschrieben, in denen ein auf diese Weise festgestellter latenter Diabetes im Laufe der Jahre manifest wurde.

Solche Kranke sind als gefährdet zu bezeichnen und müssen sich gewisse Einschränkungen im Kh-Verbrauch auferlegen, die im Einzelfalle von der Höhe ihrer Toleranz abhängen, meist aber mit der Vermeidung von Süßigkeiten genügend erfüllt sind.

1. Die diätetische Therapie.

Sie führt in den leichten Fällen der Krankheit allein zum Ziel, in den schweren muß sie mit Insulin kombiniert werden. Ihre Aufgabe besteht darin, die Kost durchzuführen, bei der einerseits der Kh-Stoffwechsel reguliert ist, und andererseits den Bedürfnissen des Körpers an Calorien und den einzelnen Nahrungsmitteln genügend Rechnung getragen wird. Dabei ist es selbstverständlich, daß der Kh-Gehalt der Nahrung weit unter dem Vorratskostmaß, das für den Gesunden 500 g am Tage vorsieht, gelegen sein muß.

a) Allgemeine Richtlinien.

Die diätetische Behandlung zerfällt in 3 aufeinanderfolgende Abschnitte. Zunächst müssen Zucker und Aceton im Harn und Blutzuckersteigerung beseitigt werden. Es wird das am besten durch eine starke Herabsetzung der Calorien- und Kh-Zufuhr erreicht. Am zweckmäßigsten wird das nicht brüsk, sondern schrittweise gemacht, um keine gefährliche Acidose zu erzeugen. In der 2. Periode ist ebenso schrittweise durch Steigerung der Calorien- und Kh-Menge die Toleranzgrenze zu bestimmen, d. h. der Punkt, an dem bei einem den Bedürfnissen des Kranken entsprechenden Brennwert der Nahrung eine möglichst große Kh-Menge, ohne Anomalien des Stoffwechsels zu erzeugen, noch eben vertragen wird. Als Schlußabschnitt erfolgt die Gestaltung der Dauerdiät und ihre Durchführung im häuslichen Milieu. Diese Dauerdiät, die weitgehend auf die individuelle Lebensweise und Bedürfnisse und Liebhabereien des Kranken Rücksicht zu nehmen hat, soll in ihrem Brennwert bei normalem Ernährungszustand dem Erhaltungsbedarf entsprechen, bei Unterernährung noch gewisse Korrekturen für einen Ansatz, bei Fettsucht für eine Gewichtsabnahme enthalten. Der Gehalt an Kohlehydraten soll aus Sicherheitsgründen 10—20% unter der tolerierten Menge liegen.

Der Calorienbedarf im gewöhnlichen Leben läßt sich exakt nicht bestimmen, da er im wesentlichen von der Muskeltätigkeit abhängt. Die Grundumsatzbestimmung, die als klinische Methode sehr leicht durchzuführen ist, zumal mit der wohl am besten verwandten Methode von A. KROGH, besagt nur etwas über den Calorienbedarf bei absoluter Muskelruhe und Nüchternheit. Dazu

kommen noch gewisse, schon weniger zuverlässige Zuschläge für die spezifisch-dynamische Wirkung, d. h. die Umsatzmehrung, die durch Aufnahme und Verarbeitung der Nahrung bedingt ist. Man kann sie auf etwa 15—20% schätzen. Der Hauptzuschlag entfällt aber auf die Aufwendung für die Muskeltätigkeit, die je nach Alter, Temperament und Lebensgewohnheiten, vor allem Beruf, ungeheuer wechselt, im Durchschnitt um etwa 20—100%, wenn wir von Schwerarbeitern absehen, bei denen diese Werte noch um ein Mehrfaches gesteigert sein können. Als orientierende Durchschnittszahlen pro Kilogramm Gewicht und 24 Stunden können folgende Werte gelten: 20—25 Calorien für Bettlägerige, 25—30 Calorien pro Kilogramm und Tag für im Zimmer sich aufhaltende Kranke, 30—35 Calorien für Berufsarbeit mit mäßiger Muskeltätigkeit und vorwiegend geistiger Arbeit, 40—50 bei vorwiegend körperlicher Tätigkeit, 60—80 für ausgesprochene Schwerarbeiter. Die Unmöglichkeit, wirklich exakte Angaben zu erhalten oder zu berechnen, bedeutet für die Therapie kein großes Unglück, da der Diabetiker mit kompensiertem Kh-Stoffwechsel sich in der Regel, sofern nicht noch andere Krankheiten vorliegen, wie ein Gesunder verhält, der in seinem Hunger und Sättigungsgefühl ein untrügliches, ungeheuer fein eingestelltes Regulativ für die richtige Nahrungsaufnahme hat. Kranke, die zu den gewohnheitsmäßigen Vielessern gehören, müssen sich allerdings gewisse Zügel anlegen, denn das alte Gebot von NAUNYN „Mäßigkeit im ganzen“, hat auch für die heutige diätetische Therapie Geltung, wenn auch gewiß nicht mehr in so strengem Sinne wie früher. Hungern braucht heute kein Diabetiker mehr, es sei denn, daß er gleichzeitig eine Entfettungskur durchmacht, was bei den nahen Beziehungen zwischen Fettsucht und Diabetes jedem stärker Übergewichtigen Zuckerkranken anzuraten ist.

Während über die Frage eines ausreichenden **Caloriengehaltes der Kost** mit den genannten Einschränkungen heute wohl keine Meinungsverschiedenheiten mehr bestehen und auch ALLEN, der Vorkämpfer der Unterernährungsbehandlung des Diabetes, diese heute aufgegeben hat, gehen die Ansichten darüber, wie der Gehalt der Kost an den einzelnen Nährstoffen im einzelnen zu gestalten ist, geradezu diametral auseinander. Von den 8 mathematisch möglichen Kombinationen der 3 Hauptnährstoffe hinsichtlich niedriger oder hoher Mengen gibt es tatsächlich keine einzige, die nicht namhafte Vertreter hat. Nacheinander wurden Kohlehydrate, Eiweiß und Fette für die Schädlinge erklärt. Heute gibt es sogar Verfechter sehr kh-reicher Regime, sogar einer freien Diät, die nicht einmal mehr in den Kohlehydraten die Hauptgefahr für den Diabetiker erblicken. Von solchen extremen Diäten nach jeder Richtung hin wird noch später die Rede sein.

Die Erfahrung hat gelehrt, daß sie sehr stark der Mode unterworfen sind und sich daher auf die Dauer nicht zu halten vermögen. Die besten Kenner der Krankheit stehen ihnen auch durchaus ablehnend gegenüber, wenn auch gewisse Konzessionen von manchen gemacht werden. Gerade in Fragen der Ernährung hat sich die Einseitigkeit immer wieder als ein Fehler herausgestellt und die mittlere Linie als das zweckmäßigste erwiesen. In der Vorinsulinära gab es keine Diskussionen über die Größe der Kh-Zufuhr. Maßgebend war die Toleranz und Kh-Mengen von 40—50 g pro die wurden noch für ausreichend gehalten. Heute setzt uns das Insulin in den Stand, viel größere Kh-Mengen zu gestatten und wenn man dann noch dazu eine völlige Kompensierung des Kh-Stoffwechsels für überflüssig hält, so kann man verstehen, daß die Angaben zwischen 80 und 500 g schwanken.

Wenn auch gewiß der Kh-Bedarf und die Kh-Toleranz individuell außerordentlich verschieden sind, so ist doch gerade für die Frage der Insulinanwendung die Fixierung einer Standardkost als Richtlinie nicht zu umgehen.

Nach unseren eigenen Erfahrungen, die sich mit denen der meisten und erfahrensten Kenner der Krankheit decken, soll der Minimalgehalt der Kost an Kohlehydraten im allgemeinen nicht unter $1\frac{1}{2}$ —2 g pro Kilogramm Sollgewicht liegen, das sind 100—150 g am Tage. Es gibt Kranke, die leicht auch mit weniger auskommen oder niedrigere Mengen vorziehen, um Insulin zu vermeiden. In solchen Fällen bestehen keine Bedenken, bei gut kompensiertem Stoffwechsel, vor allem bei Fehlen von Acidose, auch bis zu 80 g hinunterzugehen. Unter 10% der Gesamtcalorien sollen die Kh-Calorien nie absinken, weil dann eine Acidose droht. Diese, von ZELLER bei Gesunden ermittelte Zahl ist aber durchaus als Minimalwert zu betrachten. Bei Zuckerkranken liegt er oft bei 20% und höher. Die Neigung zu Ketonurie kann größer wie diejenige zu Glykosurie sein, so daß vereinzelt sogar bei 150 g Kh in der Nahrung ohne Glykosurie noch Aceton im Harn vorhanden sein kann, ein Umstand, dem selbstverständlich Rechnung getragen werden muß. Um sicher zu gehen, haben amerikanische Physiologen und Kliniker wie WOODYATT, SHAFFER, WILDER u. a. verlangt, daß auf 2 g Ketonbildner in der Nahrung 1 g Kh entfallen. Eine Garantie für die Verhinderung der Acidose ist damit aber auch nicht für jeden Fall gegeben, sondern nur eine allgemeine Richtlinie. Entscheidend ist immer der Stoffwechselversuch im Einzelfalle.

Für den Optimalbedarf, der selbstverständlich mit dem Minimalbedarf sich nicht immer deckt, lassen sich keine Zahlen angeben. Darüber entscheiden subjektive Liebhabereien, Lebensgewohnheiten und Beruf und objektiv die Toleranzbestimmung. Über 300 g hinauszugehen halte ich, abgesehen von Schwerarbeitern, in jedem Fall für falsch und gefährlich.

Die genannten Zahlen beziehen sich auf den Gesamtgehalt der Nahrung an Kohlehydraten. Diese sind in den einzelnen Nahrungsmitteln aber keineswegs gleichwertig, da diese zum Teil außer Zucker und Stärke noch andere, weniger glykosurisch wirkende Kohlehydrate wie Dextrine, Pentosen, Pentosane, Lignine, Pektine, Inulin, Hemicellulose usw. enthalten. Vor allem gilt das für die Gemüse und zum Teil auch für Obst. In den gebräuchlichsten Nahrungsmitteltabellen (vgl. später) beziehen sich die Kh-Angaben in der Regel auf den Gesamtgehalt, vermindert um den Gehalt an Rohfasern, wobei meist die Kohlehydrate als Differenzbetrag berechnet sind nach Abzug von Wasser, Eiweiß, Fett, Cellulose und Asche. Leider existieren noch keine genügenden Analysen, die sich nur auf Stärke und Zucker beziehen, und es würde sich auch fragen, ob nur diese Werte in Rechnung gestellt werden dürfen, da die Frage der Assimilierbarkeit der anderen Kohlehydrate noch keineswegs genügend geklärt ist. Nicht für richtig halte ich es, die Gemüse-Kh überhaupt nicht zu berücksichtigen und die Zufuhr lediglich auf Zucker und Stärke zu beziehen.

Sofern nicht besondere Verhältnisse vorliegen (Rücksicht auf Verdauungsorgane, Geschmacksfragen usw.) sollte bei der Standardkost $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ der Kh-Zufuhr durch Gemüse gedeckt werden, $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{5}$ durch Obst, der Rest durch Brot oder ähnliche Stärketräger, Kartoffeln und Milch. Zucker sollte schon aus pädagogischen Gründen ausscheiden, obwohl er in vielen Fällen nicht schlechter wie Brot vertragen wird. Innerhalb dieser Gruppe sind natürlich weitgehende Verschiebungen je nach Bedarf und individuellen Neigungen und Antipathien möglich. Das Brot wird in der Regel wohl immer an erster Stelle stehen und 40—50% der Kh-Zufuhr ausmachen.

Auch der Eiweißgehalt der Dauerkost ist heute noch umstritten. Auch hier sind alle Extreme vertreten worden von Riesenfleischmengen um die Wende des Jahrhunderts bis zu PETRÉN, der im Fleisch den Hauptschädling sah und nur minimale Mengen gestattete. Im ganzen bewegen sich aber doch die meisten heutigen Vorschriften um einen Mittelwert von 1—1,5 g pro Kilogramm, Werte,

die zwar unter dem VOITSchen Kostmaß liegen, aber etwa dem Mittelwert von 85,4 g pro Tag, wie ihn RUBNER für die Kulturvölker (450 Millionen) der Erde berechnet hat, nahekommt. In leichten Fällen ohne Neigung zu Acidose, besonders bei Schwerarbeitern, besteht auch kein Bedenken, die Werte bis auf 2 g pro Sollgewicht und mehr zu erhöhen. Den hohen Eiweißbedarf bei starken körperlichen Anstrengungen haben die Beobachtungen bei den Wettkämpfen der letzten Olympiade sehr eindrucksvoll dargetan (SCHENK).

MARSH, NEWBURGH und Mitarbeiter wollen die Eiweißration auf $\frac{2}{3}$ g beschränken, noch weiter gehen die Vertreter der Naturheilkunde (vgl. z. B. BRAUCHLE). Auch beim Eiweiß ist zu bedenken, daß es in den verschiedenen Lebensmitteln nicht gleichartig und gleichwertig ist. Das vollwertigste Eiweiß ist zweifellos das animalische, wie es in Fleisch, Milch, Käse, Eiern enthalten ist. Nur mit diesem läßt sich der Säugling aufziehen. Der Streit darüber, ob beim Diabetiker das tierische oder pflanzliche Eiweiß vorzuziehen sei, hat heute kaum noch Interesse. Es ist zuzugeben, daß wie vor allem FALTA (Z) früher immer wieder betonte, hinsichtlich Glykosurie und Acidose das Fleisch vielfach am ungünstigsten wirkt, Eier und Milch eine Mittelstellung einnehmen, Pflanzeneiweiß gilt als am harmlosesten, ist dafür aber auch biologisch am minderwertigsten. Beim leichten Diabetiker spielen solche Unterschiede überhaupt keine Rolle, beim schweren werden sie meist ohne meßbare Steigerung des Insulins kompensiert, so daß man dem Kranken ruhig die Wahl überlassen kann, wie er seinen Eiweißbedarf deckt. In vegetabilischer Form allein wird er es allerdings wohl nur ganz selten können. Zu $\frac{2}{3}$ — $\frac{3}{4}$ wird er animalisches Protein heranziehen müssen, wobei im Durchschnitt wohl die Hälfte auf Fleisch, die andere Hälfte auf Eier, Käse und Milch entfallen.

Die Fettfrage in der Ernährung des Diabetikers scheint mir außerordentlich einfach zu liegen entgegen einer zum Teil noch heute herrschenden Modeströmung, die selbst ein Forscher vom Range C. v. NOORDENS bis zu einem gewissen Grade mitmacht. Da Kohlehydrate und Eiweißmengen mengenmäßig festgelegt sind und der Calorienbedarf gedeckt werden muß, so bleibt gar nichts anderes übrig, als den Rest der Calorien in Form von Fett in jeglicher Form zu geben, gleichgültig ob er 100 g oder bei Schwerarbeitern 300 g beträgt. Wollten wir ein oft vorhandenes Defizit von 1000 Calorien anders decken, so kämen zusätzlich nur 250 g Kh oder 250 g Eiweiß oder entsprechende Mischungen in Betracht. Die letztere Menge ist so groß und kostspielig, daß sie in praxi nur selten verzehrt würde. 250 g zusätzliche Kohlehydrate würden aber den Kh-Haushalt enorm überbelasten und zu ihrer Tolerierung so große Insulinmengen erfordern, wie sie bei den damit verknüpften Schwierigkeiten ohne zwingendsten Grund nicht verwandt werden sollten. Noch fehlerhafter aber wäre es, zur Vermeidung von größeren Fettmengen etwa auf die Kompensierung des Kh-Stoffwechsels zu verzichten. Wir befinden uns also offenbar in einer Zwangslage. Selbst wenn das Fett wirklich schädlich wäre, könnten wir es bei hohem Calorienbedarf nicht umgehen (vgl. auch BÜRGER).

Wie aber steht es denn überhaupt mit der Schädlichkeit des Fettes für den Diabetiker? Zweifellos gibt es Beobachtungen von v. NOORDEN und ISAAC, DEPISCH und HASENÖHRL (zit. bei DEPISCH), in denen Fett auf den Kh-Haushalt ungünstig wirkte, was sich in einer Erhöhung des Blutzuckers und in einer verminderten Reaktion gegenüber Insulin zu erkennen gab. Auf der anderen Seite aber vermochte DEPISCH selbst bei Variationen der Fettmenge zwischen 30 und 230 g bei gleichbleibender Kost weder einen Einfluß auf die Glykosurie noch den Insulinbedarf zu erkennen. Es geht also nicht an, die in offenbar sehr seltenen Fällen gemachten Beobachtungen zu verallgemeinern und weittragende Schlüsse für die Behandlung des Diabetes im allgemeinen zu ziehen. An dem großen Material unserer Klinik haben wir nie beobachtet, daß bei

Fettmengen selbst bis 150 und 200 g — mehr war nie nötig — ein schädlicher Einfluß auf den Kh-Umsatz nachweisbar war. Und sollte er wirklich einmal eintreten, so besitzen wir im Insulin stets eine Kompensationsmöglichkeit und die dann benötigten Mengen werden wohl immer erheblich kleiner sein als die, welche zum Ausgleich erhöhter Kh-Mengen erforderlich sind. Auch von der theoretischen Seite her ist eine Schädlichkeit des Fettes bei genügender Kh-Zufuhr schwer verständlich, denn die Fettverarbeitung bedeutet von den 3 Nahrungsmitteln die geringste Belastung sowohl für den Inselapparat wie für die Leber.

Die von verschiedenen Seiten aufgestellte Behauptung, daß Fett-, insbesondere Lipoidreichtum besonders in Form von Butter, Eidotter, Fleischfett die Arteriosklerose und damit Gangränentstehung befördern, hat auf Grund von Tierexperimenten vielleicht eine gewisse theoretische Berechtigung. Überzeugendes Krankengut liegt aber bisher nicht vor. Sicher ist nur, daß bei den vielen hunderten von Diabetikern, die nach PETRÉN, NEWBURGH und MARSH fast ausschließlich mit Fett ernährt wurden, die Gangrän nicht häufiger war wie bei anderen Nahrungsregimen.

Selbstverständlich muß eine richtige Diabetikerkost auch den heutigen Ansprüchen an Vitaminen, Wasser und Salzen entsprechen. Schon früher ist vor allem von Vertretern der Naturheilkunde bei der Diabetesbehandlung mit Recht auf große Mengen von Obst und Gemüse Gewicht gelegt worden. Von SCHITTENHELM und auch von L. GROTE ist neuerdings der Rohkostbehandlung das Wort geredet worden. Die oft recht günstigen Resultate, besonders bei Obst, sind wohl der Hauptsache nach auf die für den Diabetes besonders zweckmäßigen Kohlehydrate dieser Gruppe von Nahrungsmitteln zurückzuführen. Auch die Eiweißarmut und die alkalisierende Wirkung vermag eine Rolle zu spielen (vgl. dazu auch SANDER und DIENST).

Die moderne Vitaminlehre hat gezeigt, daß vor allem zwei Vitamine B₁ und C für den intermediären Kh-Stoffwechsel große Bedeutung haben (Näheres bei STEPP, KÜHNAU und SCHRÖDER und im theoretischen Teil dieser Darstellung S. 437). Während beim Vitamin C die Beziehungen wohl noch nicht genügend klar liegen, besteht bei B₁ geradezu ein gewisser Parallelismus zwischen B₁-Bedarf und Größe des Kh-Umsatzes. Von einzelnen Autoren (z. B. ROLLER, PFLEGER und SCHOLL, OSHIMA und Mitarbeiter) sind günstige Wirkungen von intravenösen Vitamin C-Gaben bei Diabetikern angegeben, vor allem in dem Sinne eines verminderten Insulinbedarfes (vgl. auch BARTELHEIMER, DIENST und WILSON). Andere Autoren wie STEPP und Mitarbeiter äußern sich skeptischer. Wir selbst sahen keine sichere Einwirkung.

Eindeutiger sind die Resultate, wenigstens experimentell, beim Vitamin B₁. Hier konnte MARTIN (unter THOMAS) überzeugend nachweisen, daß Mangel an B₁ bei einem durch Insulin gut kompensierten maximalen Pankreasdiabetes beim Hunde nach einigen Wochen zu einem Nachlassen der Insulinwirksamkeit und zunehmender Insulinresistenz führt, die nach B₁-Zufuhr sehr rasch wieder verschwindet. Verbesserung der Blutzuckerkurve und der Insulinwirkung beschrieb GOTTLIBE. Vitamin B₂ bedingt bei intravenöser Darreichung einen wesentlich flacheren Verlauf der Blutzuckerbelastungskurve beim Diabetiker (STEPP und SCHRÖDER, MARTIN). Die Beziehungen zu den anderen Vitaminen, auch Vitamin A, sind noch so vage und umstritten, daß keine therapeutischen Folgerungen gezogen werden können.

Wenn in der Diabetikerkost täglich 50 g Obst- und Gemüsekohlehydrate enthalten sind, so ist hinsichtlich C der Bedarf zweifellos gedeckt. Das gleiche gilt für Vitamin B₁, wenn man bedenkt, daß beim Diabetiker der Kh-Umsatz niedrig ist und daß im Fleisch, vor allen Dingen des Schweines, sehr große Mengen B₁ vorhanden sind. Auch der wichtige B₂-Bedarf ist bei gemischter Kost, besonders wenn sie reichlich animalisches Eiweiß enthält, wohl immer

völlig gedeckt. Bei Obst und Gemüse mögen auch die von COLLIP in ihnen entdeckten insulinartigen Substanzen (Glucokinine) eine Rolle spielen, aber sicher bewiesen ist das noch nicht.

Die **Wasserzufuhr** kann beim Diabetiker im allgemeinen seinem Belieben überlassen werden, vorausgesetzt, daß keine Komplikationen mit Ödemen, Herz- oder Nierenleiden vorliegen, die besondere Einschränkungen erfordern. Diabetiker dursten zu lassen, wenn sie bei großen Zuckerausscheidungen zur Verdünnung des Zuckers vermehrtes Flüssigkeitsbedürfnis haben, ist grausam und zwecklos. Mit dem Verschwinden des Zuckers pflegt auch fast immer der Durst zu vergehen.

Die **Salzfrage** ist beim unkomplizierten Diabetiker kein Problem, da hier kein vermehrter Bedarf an irgendeinem Mineralstoff vorliegt und die angegebene Standardkost in jeder Richtung ausreichend ist.

Die **Alkoholfrage** spielte früher in der Vorinsulinära eine große Rolle, da der hohe Brennwert des Alkohols (pro 1 g etwa 7 Calorien) bei schweren Diabetikern kaum zu entbehren war. Heute hängt beim sonst gesunden Diabetiker die Zufuhr einmal von besonderen Wünschen und Lebensgewohnheiten und vor allem von Art und Menge des gewünschten Getränkes ab. Naturreine Weine pflegen nur 0,1—0,3% Zuckerbildner zu enthalten und sind daher in Mengen von $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ Liter täglich, sofern sonst keine Kontraindikationen bestehen, im allgemeinen auf Wunsch zulässig. Bei Bieren ist mit etwa 5%¹ und mehr zu rechnen, so daß hier der Kh-Gehalt schon erheblich ins Gewicht fällt und daher in die gestattete Gesamt-Kh-Menge mit einbezogen werden muß, und zwar als Kh-Bildner 1. Klasse wie Zucker, Brot und Kartoffeln.

Die Diabetikerbiere, von denen ich mehrere durchprobiert habe, sind zweifellos im Laufe der letzten Jahre wesentlich verbessert worden, aber geschmacklich noch nicht ganz auf der Höhe.

Bei Festsetzung ärztlicher Diätvorschriften ist die Verwendung von Nahrungsmitteltabellen mit genauen Angaben über die Zusammensetzung der Kost (nach SCHWENKENBECHER und sehr eingehend nach SCHALL, vielseitige Tabellen auch bei JOSLIN (Z) und J. McLESTER und zuletzt des Statistischen Reichsamtes²) unerläßlich. Ich kann mich daher auf die Wiedergabe einer sog. Äquivalenttabelle (Tabelle 12) beschränken, die die Umrechnung der Nahrungsmittel auf 20 g Weißbrot gestattet.

Der Wert solcher Tabellen ist leider nur ein orientierender. Große Ansprüche an Exaktheit können nicht an sie gestellt werden. Das hat einmal seinen Grund darin, daß die Zusammensetzungen der einzelnen Nahrungsmittel sehr erheblich schwanken, so daß nur Mittelwerte, die im Einzelfalle vielleicht gar nicht zutreffen, vorliegen. Ferner müssen, wie vor allen Dingen die neuen Analysenreihen von LAWRENCE und von amerikanischen Autoren gezeigt haben, auch diese Mittelwerte immer wieder mit wachsendem Analysenmaterial korrigiert werden. Schwerwiegender aber ist, daß die Kohlehydrate vieler Nahrungsmittel chemisch und biologisch nicht miteinander vergleichbar sind. Vor allem fallen Obst und Gemüse wegen ihrer ganz andersartigen Kohlehydrate aus den oben genannten Gründen ganz aus dem Rahmen, so daß hier ein Vergleich mit Weißbrot kaum statthaft ist. Die angegebenen Zahlen können nur ganz ungefähr orientieren. Es ist daher auch nicht erlaubt, etwa 20 g Gemüsekohlehydrate durch 20 g Weißbrotkohlehydrate zu ersetzen. Auf der anderen Seite ist es aber auch nicht angängig, in der Nahrungszufuhr die Gemüsekohlehydrate ganz zu vernachlässigen, wie es leider noch vielfach geschieht. Bei der verschie-

¹ Die Kriegsbiere enthalten heute erheblich weniger.

² Nährstoff- und Nährwertgehalt von Lebensmitteln, bearbeitet im Statist. Reichsamt in Verbindung mit dem Reichsgesundheitsamt (A. JACOBS-O. FLÖSSNER). Beiheft Nr. 11 zur Zeitschrift „Die Ernährung“, Verlag von A. Barth, Leipzig 1943.

Tabelle 12. Austauschabelle.

A. 20 g Weißbrot (= 10 g Kohlehydrat) entsprechen:

1. Stoffe mit geringem Kohlehydratgehalt¹.

A.

Weißer Bohnen } getrocknet } 22 g	Bananen (15—24) 40—60 g
Erbsen } (45—50) }	Apfelsine (10—12) 80—100 g
Linzen }	Ananas (8—10) 100—125 g
Erbsen, frisch, grün (10—12) 80—100 g	Melone (8) 125 g
Schnittbohnen (5—6) 160—200 g	Walderdbeeren }
Salatbohnen } jung, grün (16) 65 g	Wilde Himbeeren } (4—6) 170—250 g
Puffbohnen }	Brombeeren }
Karotten (8) 125 g	Heidelbeeren }
Weißer Kohlrüben (7) 145 g	Preißelbeeren (2—4) 250—500 g
Große gelbe Rübe } (10) 100 g	Johannisbeeren (7—9) 110—140 g
Teltower Rübe }	Stachelbeeren, reif (6—8) 125—170 g
Schwarzwurzel (12—15) 65—85 g	Stachelbeeren, unreif (2) 500 g
Kohlrabi, jung (4) 250 g	Gartenhimbeeren (6) 170 g
Topinambur (15 Inulin) 65 g	Vollmilch (4,5) 220 g
Sellerieknollen (10—12) 80—100 g	Süßer Rahm (2,5—3) 330—400 g
Äpfel } (8—12) 80—125 g	Saure Milch (4) 250 g
Birnen }	Bayerische Biere (4,5—5) 200—220 g
Pflaumen (10) 100 g	Naturreine Weine (0,1—0,2)
Kirschen, süß (12—14) 70—80 g	(deutsch u. französisch) Sekt
Kirschen, sauer (10—12) 80—100 g	trocken (0,5)
	Branntweine (0,0)

2. Kohlehydratreiche Stoffe.

Kakao (30) 35,0 g	Bananenmehl (76) 13,0 g
Mehl von Weizen, Roggen, Gerste	Pumpernickel (48) 21,6 g
Buchweizen, Mais, Grünkern (70) 14,0 g	Kommisbrot (52) 19 g
Mehl von Hafer 15,0 g	Roggenbrot }
Mehl von Erbsen, Linsen, Bohnen (55) 18,0 g	Grahambrot } (51) 20 g
Stärkemehle (etwa 82) 12,0 g	Simonsbrot }
Reis (80) 12,5 g	Friedrichsdorfer Zwieback (70) 14 g
Gerste (70) 14,5 g	Luftbrötchen (Dr. THEINHARDT) (25) 40 g
Hafer (65) 15,5 g	Kartoffeln, Sommer (16—18) 55—65 g
Kastanienmehl (72) 14,0 g	Kartoffeln, Winter (20) 50 g

B. Kohlehydratgehalt von Gemüse.

(Nach den Nahrungsmitteltabellen von SCHALL, 1939.)

Gruppe I		Gruppe II	Gruppe III
a) 1—3 % ig	b) 3—8 % ig	8—15 % ig	15—20 % ig
Sauerampfer	Champignon	Bohnen	Schwarzwurzeln
Brunnenkresse	Pfifferlinge	Karotten	Meerrettich
Gurken	Radieschen	Rettich	Grüne Gemüseeerbsen
Spinat	Erbsschoten	Sellerie	
Mangold	Tomaten	Zwiebeln	
Spargeln	Blumenkohl	Grünkohl	
Kopfsalat	Rotkraut	Teltower Rübchen	
Endivien	Wirsing	Grüne Erbschen	
Feldsalat	Artischocken	(extra fein)	
Sauerkraut	Steinpilze		
Rhabarber	Kürbis		
	Lauch		
	Rote Rüben		
	Rosenkohl		
	Kohlrabi		
	Löwenzahn		

¹ Die eingeklammerten Zahlen geben den Prozentgehalt an Kohlehydraten wieder.

Tabelle 12. (Fortsetzung.)

C. Gehalt von Obst an verwertbaren Kohlehydraten.
(Nach den Nahrungsmitteltabellen von SCHALL, 1939.)

Gruppe I 1—5 % ig	Gruppe II 5—8 % ig	Gruppe III 8—10 % ig	Gruppe IV 10—15 % ig	Gruppe V 15—20 % ig
Unreife Stachelbeeren Zitronensaft Grape-fruit Rhabarber	Kokosmilch Wassermelonen Himbeeren Haselnüsse Johannisbeeren Erdbeeren Kokosnüsse (frisch)	Brombeeren Citronen Mandarinen Ananas Apfelsinen Oliven	Aprikosen Maulbeeren Kirschen Preißelbeeren Heidelbeeren Kokosnüsse (trocken) Wallnüsse Mandeln Birnen Äpfel Pfirsich Quitten Stachelbeeren (reif)	Zwetschgen Reineclauden Mirabellen Pflaumen Bananen Trauben Feigen

denen Wertigkeit der Kohlehydrate in Gemüse und Obst und der Kompliziertheit der Differentialanalysen war es zweckmäßig, in möglichst vielen Parallelversuchen die biologische Wertigkeit vom Gesamt-Kh-Gehalt gleicher Mengen für den Zuckerkranken zu bestimmen, und zwar durch Festlegung entsprechender Blutzuckerbelastungskurven und deren Planimetrierung, wobei als Basislinie der Nüchternwert genommen wird. Für Kinder und für Gemüse liegen solche Untersuchungen, welche allerdings nur maximale Blutzuckersteigerung berücksichtigen, von WAGNER und DARKANY vor, für Erwachsene bei Obst mit wesentlich verbesserter Methodik von ATHANASIOU aus der Würzburger Klinik (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13. Der Gehalt der verschiedenen Obstarten an verwertbaren Kohlehydraten.

Unterabteilungen nach biologischer Wertigkeit	Gruppe I bis 5 % Früchte	Gruppe II 5—8 % Früchte	Gruppe III 8—10 % Früchte	Gruppe IV 10—15 % Früchte	Gruppe V 15—20 % Früchte
I (am günstigsten) erlaubt etwa 1½fache Menge	Äpfel (gekocht), Brombeeren (roh), Brombeeren (gekocht)	Haselnüsse Mandeln, Pfirsiche (roh)	Erdnüsse, Reine- clauden (roh)	—	—
II (mittelmäßig günstig) erlaubt einfache Menge	Erdbeeren (roh), Heidelbeeren (roh), Aprikosen (roh), Zwetschen (roh), Reineclauden (ge- kocht), Himbeeren (gekocht)	Birnen (roh), Birnen (ge- kocht), Äpfel (roh), Oran- gen, Kirschen (gekocht)	Trauben	Pläumen (gekocht)	Bananen
III (wenig günstig) erlaubt etwa halbe Menge	Aprikosen (ge- kocht), Johannis- beeren (roh), Johannisbeeren (gekocht), Zwet- schen (gekocht)	Kirschen	Aprikosen (getrocknet, gekocht), Ananas	Pfirsiche (getrock- net, ge- kocht)	Feigen (ge- trocknet, gekocht)

Gerade aus der letzten Tabelle geht hervor, wie die Wertigkeit der untersuchten Obstarten bei annähernd gleichem Gesamt-Kh-Gehalt um etwa 100% schwanken kann. MORI und SEIKICHI haben darauf aufmerksam gemacht,

daß Gemüse unter 5% Kh Gehalt (besonders Tomaten und Spinat) den Blutzucker nur wenig beeinflussen, ja sogar eine Hyperglykämie durch Reis herabsetzen können. Unter den Gemüsen scheinen nach MOSKOWITZ die Erbsen am ungünstigsten zu sein. Leider sind das vorliegende Analysenmaterial und die biologischen Auswertungen noch zu klein und zu verschiedenartig gewonnen, um allgemeingültige Zahlen zu geben.

b) Durchführung der diätetischen Behandlung ohne Insulin im einzelnen.

Die erste Aufgabe der Behandlung des nicht sofort insulinbedürftigen Zuckerkranken ist die Erzielung eines normalen Kh-Stoffwechsels, und zwar zunächst ganz unabhängig vom Bedarf an Calorien und einzelnen Nährstoffen. Nur durch starke Einschränkung auf allen Gebieten kann der überlastete und daher pathologisch funktionierende Kh-Umsatz entlastet und wiederhergestellt werden. Zur Erreichung dieses Zieles sind verschiedene Verfahren möglich, die alle in der Nahrungsrestriktion prinzipiell übereinstimmen im einzelnen aber durch Rigorosität und Sondergesichtspunkte sich unterscheiden.

Einige dieser Vorschriften seien auch für die übrigen Stadien der Behandlung kurz skizziert. C. v. NOORDEN, wohl der erfahrenste klinische Kenner der Zuckerkrankheit, empfiehlt in seinen letzten Darstellungen folgendes Vorgehen (ähnlich sein Schüler R. GROTE):

Während der beiden ersten Tage der Behandlung wird die bisherige Kost beibehalten, dann schließt sich ein Hungertag an, vorausgesetzt, daß es sich nicht um schwere unbehandelte acidotische Kranke handelt, bei denen ein brüsker Abbau der Kost erhebliche Gefahren mit sich bringen kann. In derartigen Fällen erfolgt stufenweiser Abbau der Kh-Zufuhr. Der Hungertag ist zur Ausschaltung der Motilität und möglichst auch psychischer Einflüsse im Bett zu verbringen. Zur Erzwingung von Ruhe und Schlaf können schwache Schlafmittel (wie Somnacetin, Adalin usw.) verwandt werden, in kleinen Mengen auch am Tage. Zur Deckung des Flüssigkeitsbedürfnisses dienen 1,5—2 Liter Wasser, Tee, fettarme Bouillon, zuckerfreie Zitronenlimonade eventuell auch Alkohol in Form von naturreinen sauren Weinen oder etwas Kognak. Wird der erste Hungertag objektiv und subjektiv gut vertragen, so wird, zumal bei Übergewichtigen, ein zweiter angereicht. In leichten Fällen ist dann in der Regel bereits eine völlige oder weitgehende Regularisierung des Kh-Haushaltes eingetreten, so daß bereits mit einem langsamen Aufbau der Kost begonnen werden kann. Den Hungertagen folgen je nach Bedarf 2—5 reine Kh-Tage mit 40—70 g Kohlehydraten, ausschließlich in Salat-Obst-Dämpfgemüse (S-O-D-Tage) mit sehr niedrigem Caloriengehalt (500—600 Cal.) und minimalen Mengen von Eiweiß, Fett und Salzen. Auch diese Kost ist noch sehr rigoros und soll vor allem durch den Lävulosegehalt günstig wirken. Voraussetzung ist natürlich ein gut funktionierender Magen-Darmkanal. Der Erfolg dieses 3. Abschnittes entscheidet über die Insulinbedürftigkeit. Ist sie nicht gegeben, d. h. sind Zucker- und Acidosefreiheit sowie normaler Blutzucker erreicht, so folgen nun für 2—3 Tage größere Zulagen an animalischem Eiweiß (100—200 g Fleisch, 2—3 Eier). Im nächsten Abschnitt werden die Obst-Kohlehydrate durch Brot-Kohlehydrate ersetzt und die Gesamt-Kh-Menge auf 80—100 g gebracht. Erst im letzten Abschnitt wird der vorher immer noch sehr niedrige Caloriengehalt durch Fettzulagen auf die Höhe des Bedarfes gebracht und so die Dauerkost geformt. Diese soll aber in der Folgezeit nicht starr zur Anwendung kommen, sondern immer wieder durch etwa einmal wöchentliche Schalttage ganz anderer Ernährung (Gemüse-Eiertage, Fleisch- oder Fischtage, Eier-Salattage usw.) durchbrochen werden (sog. Zickzackkost). Dieser recht komplizierte Kostaufbau, der wohl nur in Krankenanstalten durchgeführt werden kann, ist charakterisiert durch Bevorzugung von Obstkohlehydraten, Eiweißreichtum und bis zur Zusammenstellung der Dauerkost durch Fett- und Kh-Armut.

JOSLIN (Z) geht in seiner neuesten Darstellung bei frisch entdeckter Krankheit folgendermaßen vor:

Der Zuckerkranke wird auf eine Standardkost mit 1600 Calorien, 150 g Kh, 70 g Eiweiß und 80 g Fett gesetzt. Wird der Kranke dabei nicht zuckerfrei, so wird sofort mit der Insulinzufuhr begonnen (vgl. darüber S. 565). Ist der Kh-Stoffwechsel schon regularisiert, so wird die Diät nach folgendem Schema aufgebaut bis zu einer Erhaltungsdiät von 30 Cal. pro Kilogramm, die als Dauerkost anzusehen ist, wobei für den nichtinsulinbedürftigen Diabetiker die Vorschriften für die häusliche Weiterbehandlung bei Kohlehydraten

Tabelle 14. Schema der Diabetesdiät nach JOSLIN.

	Gesamtdiät				Kohlehydrate						Eiweiß und Fett (EF)				
	Kh	Eiweiß	Fett	Calorien	5% Gemüse	Obst	Hafermehl	Kartoffeln	Brot	Milch	Eier	Fleisch	Schinken	20% Kren	Butter
Kh ₁ EF ₁	100	47	61	1137	300	400	15	60	30	120	1	75	—	120	15
Kh ₂ EF ₂	127	59	79	1455	300	400	15	120	45	240	1	90	—	120	30
Kh ₃ EF ₃	151	74	92	1728	300	400	15	150	75	240	1	120	15	120	30
Kh ₄ EF ₄	175	88	104	1988	300	400	15	180	105	240	1	150	30	120	30
Hh ₅ EF ₅	200	100	123	2307	300	400	30	210	120	240	1	180	30	120	45
unbehandelte Form der Erkrankung	152	50	52	1276	—	400	15	—	90	960	1	—	—	—	15

um 5—10 g unter der festgesetzten Toleranzgrenze anzusetzen sind. Während der ganzen klinischen Behandlung sollen die Kranken körperlich sich betätigen.

Im Gegensatz zu dem Verfahren von v. NOORDEN verzichtet also JOSLIN auf eine initiale starke Entlastung des Kh-Stoffwechsels und ist sehr rasch mit dem Insulin bei der Hand, welches v. NOORDEN möglichst zu vermeiden sucht.

UMBER (Z) gibt als Regel 1,0 g Eiweiß bei Erwachsenen, 2—3 g bei Kindern und Wachsenden, 1—2 g Kh und 30 Calorien pro Kilogramm, Fett soviel wie zur Deckung des restlichen Calorienbedarfes nötig ist.

FALTAS (Z) Standartkost bestand ursprünglich aus 600—800 g kh-armen Gemüsen, 150—180 g Fett, 120 g Weißbrot oder dessen Äquivalenten an Mehlfriichten, dazu kommt Flüssigkeit in Form von Tee, Kaffee, klaren Suppen, gegebenenfalls $\frac{1}{4}$ Liter Wein, eventuell kommen noch 1—2 Luftbrote hinzu. Diese Kost, deren Kh-Gehalt heute auf Kosten des Fettes erheblich erhöht werden muß, wird 8 Tage lang gegeben und für den Fall noch nicht erreichter Zuckerrfreiheit durch Entziehung des Eiweißes, strenge Gemüsetage eventuell Hungertage usw. modifiziert. Bei eingetretener Entzuckerung wird die Diät weiter aufgebaut bis zur annähernden Ausnutzung der Toleranzgrenze.

GRAFE (Z) ist immer für möglichst einfache und auch ambulant durchzuführende Verfahren eingetreten, die erst mit einer Entlastung des Stoffwechsels beginnen und dann gleich die Standartkost einführen und danach die Insulinbedürftigkeit entscheiden.

Wir beginnen als Regel mit 1—2tägiger Vorperiode, in der bei Unvorbehandelten mit voller Kost die Kh-Menge auf 100 g, die Calorien auf 1000 Cal. herabgesetzt werden, bei

Tabelle 15. Beispiel für die diätetische Behandlung eines

Datum	Gewicht	Diät								
		Kh in Brot g	Kh in Kartoffeln g	Kh in Milch g	Kh in Gemüse g	Gesamt-Kh g	Eiweiß animal. g	Gesamteiweiß g	Fett g	Brutto-Calorien
23.—24. 4.	70,5	Nacht (keine Nahrungsaufnahme)								
24.—25. 4.		30	20	9,4	21,2	80,6	27,5	33,7	111	1510
25.—26. 4.		15	—	4,7	30,5	50,2	26,6	33,8	126	1517
26.—27. 4.		—	—	—	30,7	30,7	—	20,3	87	1023
27.—28. 4.	70	—	—	—	40,2	40,2	40,3	49,8	89	1196
28.—29. 4.		30	20	9,4	47,8	107,2	57	64,5	87	1521
29.—30. 4.		30	20	9,4	47,4	106,8	56,1	75,6	77	1468
30. 4.—1. 5.		30	20	9,4	45,3	104,7	56,4	66,4	118	1800
1.—2. 5.	70	30	20	9,4	44,6	104	55,7	70,6	120	1836
2.—3. 5.		—	—	—	30,5	30,5	—	25,0	88	1050
3.—4. 5.		30	20	9,4	38,5	97,9	50,2	63,5	109	1680
4.—5. 5.		70	30	20	9,4	45,1	104,5	60,8	75,2	119

bereits Behandelten die frühere Diät unter eventueller Herabsetzung von Kh und Calorien beibehalten wird. Es folgen dann 1—2 Gemüsetage mit 30—40 g Kh, 20—50 g Eiweiß und etwa 1000 Calorien. Ist dabei Regularisierung des Kh-Stoffwechsels eingetreten, so wird entweder in Sprüngen von täglich 20—30 g Kh-Zulagen zur Standardkost übergegangen, oder es wird, vor allem bei ambulanten Patienten, diese sofort gegeben. Die Zusammensetzung entspricht den S. 544 gemachten Angaben: 20—30 Cal., 1½—2 g Kh, jetzt im Kriege etwa 150—200 g Kh im ganzen, 1½ g Gesamteiweiß pro Kilogramm Sollgewicht und so viel Fett als zur restlichen Deckung des Calorienbedarfes notwendig ist. Sind bei dieser Kost noch immer kleine Mengen Zucker vorhanden (unter 10 g) und noch kein annähernd normaler Blutzucker (über 0,15%) erreicht, so wird ein neuer Gemüsetag angefügt. Führt auch der nicht zum Ziele, so liegt Insulinbedürftigkeit vor, die Krankheit hat einen mittelschweren oder schweren Charakter. Ist bei Standardkost Regularisierung des Kh-Stoffwechsels eingetreten, so wird entsprechend dem Bedarf oder den Wünschen der Kranken die Kh-Zufuhr bis zur Toleranzgrenze gesteigert, jedoch höchstens bis 300 g Gesamtmenge, und die Calorienmenge durch Fettzulagen für die Dauerkost auf die Höhe des häuslichen Bedarfes unter Berücksichtigung der zu leistenden Arbeit gebracht. Tabelle 15 bringt ein Beispiel für dies Vorgehen mit allen zur Beurteilung notwendigen Angaben.

Für die Dauerkost müssen die häuslichen Verordnungen quantitativ in ein Schema eingetragen werden, für das Tabelle 6 ein Beispiel für niedrige Kh-Zufuhr bringt.

Für die Dauerkost müssen die dem Kranken bei der Entlassung auszu-händigenden Verordnungen quantitativ in ein Schema eingetragen werden, für die Tab. 16 ein Beispiel bringt.

Gewöhnlich genügt es, für die Reihen 1—5 und 7 und 11 quantitativ genaue Angaben zu geben, für die Gemüse die Gruppen zu bezeichnen und im übrigen nur allgemeine Direktiven (wie „nach Belieben, mäßig, minimal“) einzusetzen, um die sowieso nicht ganz einfache Durchführung der Diät zu Hause zu erleichtern. Die Erfahrung zeigt immer wieder, daß, je komplizierter die Angaben sind, desto weniger werden sie befolgt. Daß bei Kombinationen mit Fettsucht, Gicht, Hochdruck, Herzinsuffizienz usw. Abweichungen und Sonderangaben notwendig sind, versteht sich von selbst.

Die Angaben für die Dauerkost basieren natürlich nur auf der jeweiligen Stoffwechsellaage. Diese aber kann sich jederzeit unter dem Einfluß einer Fülle endogener und exogener Faktoren nach beiden Seiten hin ändern. Deshalb sind periodische Urin- und wenn irgend möglich auch Blutzuckerkontrollen notwendig. Eine Besserung der Stoffwechsellaage bei leichten Fällen ohne Insulin, die häufiger, besonders nach Abklingen von Infektwirkungen oder sonstigen Körperschädigungen beobachtet werden, aber auch sonst vorkommen, wird gewöhnlich von den Kranken nicht bemerkt, es sei denn, daß sie den Wunsch nach

Leichten Diabetikern mit Standardkost vom 5. Tage ab.

Blut- ucker %	Urin									
	Menge	Spez. Gewicht	Reak- tion	Eiweiß	Zucker %	Gesamt- zucker g	Aceton	Acet- essig- säure	Kh- Bilanz g	In- sulin- menge (Einh.)
0,187	800	1032	s	0	4,0	32	Spur	0	—	—
	1000	1032	s	0	3,7	37,0	—	0	+ 43,6	keine
0,178	1000	1032	s	0	2,7	27,0	+	0	+ 23,2	„
	500	1033	s	0	0,8	4,0	Spur	Spur	+ 26,7	„
	600	1035	s	0	Spur	—	+	0	+ 40,2	„
0,099	800	1027	s	0	0,7	5,6	Spur	0	+ 101,6	„
	600	1031	s	0	1,3	4,8	0	0	+ 102,0	„
	700	1030	s	0	1,4	9,8	0	0	+ 94,9	„
	800	1026	s	0	1,0	8,0	0	0	+ 96	„
	900	1024	s	0	0	—	0	0	+ 30,5	„
0,105	1000	1023	s	0	0	—	0	0	+ 97,9	„
	1100	1023	s	0	0	—	0	0	+ 104,5	„

Tabelle 16.

Ärztliche Verordnungen für

Alter		Größe				Gewicht							
Nahrungsmittel bzw. Medikamente		Früh- stück	Mittag- essen	Nach- mittag	Abend- essen	Früh- stück	Mittag- essen	Nach- mittag	Abend- essen	Früh- stück	Mittag- essen	Nach- mittag	Abend- essen
1. Brot oder Brötchen		1. 2.				1. 2.				1. 2.			
2. Kartoffeln													
3. Reis, Grieß, Hafer, Mehl usw.													
4. Milch													
5. Rahm													
6. Eier													
7. Fleisch, Fisch, Wurst, Geflügel usw.													
8. Gemüse Gruppe: vgl. Tabelle II B													
9. Obst Gruppe: vgl. Tabelle II C													
10. Fett													
11. Getränke Wein, Kognak, Bier													
12. Besondere Zulagen													
13. Insulin	Menge in Einheiten												
	Art des Insulins												
	Zeitpunkt der Ein- spritzung												

Sonstige Anordnungen:

Erhöhung ihrer Kh-Ration haben und diese dann toleriert wird. Viel wichtiger ist die gegenteilige Entwicklung — die Verschlechterung des Zustandes. Hier sind vor allem Infekte oder sonstige Komplikationen, schwere seelische Erschütterungen, Schwangerschaften, endokrine Schwankungen, manchmal schon bei Frauen die Periode, die Ursache. Sie verraten sich zunächst durch Steigerung des Blutzuckers und sehr bald auch durch Auftreten von Zucker und Ketonkörpern. Es ist klar, daß dann die Dauerkost entsprechend modifiziert werden muß durch Herabsetzung des Kh-Gehaltes, eventuell Einschlebung von Gemüsetagen, nötigenfalls Heranziehung von Insulin. Nur in seltenen Fällen und bei sehr schweren Komplikationen ist bei gewissenhaften und gut überwachten Kranken der Einbruch in den Umsatz so schwer, daß eine völlige Neueinstellung, die dann wohl meist nur im Krankenhause vorgenommen werden sollte, erforderlich ist.

c) Besondere Diätregime.

Bei keiner Krankheit ist so viel und so gegensätzlich mit der Diät herumprobiert worden wie bei der Zuckerkrankheit, und obwohl längst alle Möglichkeiten, außer einer starken Überernährung, die anzuraten bisher noch niemand sich entschließen konnte, erschöpft sind, gehen die Experimente auch heute entsprechend dem Gesetze des Kreislaufes der Wissenschaft, in dem alles früher Dagewesene in oft geänderter Form wiederkehrt, noch weiter. Modern geworden sind sog. Zweinährstoffdiäten, d. h. Diäten, in denen ein Nährstoff, der Schädling, der in wechselnder Reihenfolge früher Kohlehydrat, dann Eiweiß und heute Fett heißt, weitgehend ausgeschaltet ist. Es soll danach eine bessere Entlastung des Kohlehydratstoffwechsels bzw. bestimmter daran wesentlich beteiligter Organe eintreten. Dahin gehören die nachher noch zu besprechenden strengen Gemüsetage von v. NOORDEN, die PETRÉN-Kost usw. Die Leistungsfähigkeit solcher Zweinährstoffdiäten und ihre Grenzen haben SCHLOSS und v. DRIGALSKI (unter MORAWITZ) in systematischen vergleichenden Versuchen geprüft. SCHLOSS nahm als Ausgangspunkt eine Probediät mit annähernd gleicher, der gewöhnlichen gemischten Kost angenäherten Verteilung der 3 Hauptnährstoffe, ließ Kh- und Calorigehalt fixiert und variierte dann die beiden anderen Nährstoffe. Es ergab sich dabei in der Kh-Toleranz tatsächlich eine Überlegenheit gegenüber der Dreinährstoffdiät. Die Fett-Kh-Diät wirkte prompter, aber weniger dauerhaft, während bei der Eiweiß-Kh-Diät die Wirkung umgekehrt war. Vereinzelt wurden allerdings bei der Eiweiß-Kh-Diät auch rapide Toleranzverschlechterungen beobachtet. Die meist gefundene günstige Wirkung der Zweinährstoffregime ist aber nur vorübergehend. Sobald eine Konstanz der Stoffwechsellage eingetreten war, fiel die Überlegenheit gegenüber der gemischten Kost fort (v. DRIGALSKI). Für die Dauerkost eignen sich also solche einseitigen Diätregime im allgemeinen nicht. Sie sprechen aber für einen Wechsel in der Kost, wie ihn vor allem v. NOORDEN in seiner Zickzackkost (Einschaltung von 1—2 Tagen ganz andersartiger Ernährung) und neuerdings NORMAND empfohlen hat.

Wodurch die vorübergehend günstige Wirkung von Zweinährstoffregimen liegt, ist schwer zu sagen. C. v. NOORDEN denkt an eine Schonung der Leber, bei der die Entlastung von einer Funktion eine Minderarbeit bedeuten soll, selbst wenn 2 andere vermehrt in Anspruch genommen werden.

α) Verwendung von Hunger und strenger Kost.

NAUNYN wies wohl als erster darauf hin, daß selbst beim schweren Diabetiker durch Hunger Zuckerfreiheit zu erzielen ist und daß infolge der dadurch bedingten Besserung der Stoffwechsellage selbst die Acidose, die normalerweise im Hunger auftritt, sich vermindern kann.

Systematische Hungerkuren sind später vor allem von GUELPA und ALLEN empfohlen worden. Auch die Naturheilkunde verwendet sie schon lange im frühen Stadium und bei noch gutem Ernährungszustand (vgl. z. B. BUCHINGER). Erst unter ALLEN haben aber Regime mit stärkster Nahrungseinschränkung unter Verwendung zahlreicher Hungertage allgemeine Bedeutung in der Diabetestherapie, besonders in Amerika, gewonnen, so daß JOSLIN geradezu von einer „ALLEN-Ära“ gesprochen hat (1914—1922). Es ist zuzugeben, daß hier Erfolge erzielt wurden, die Lebensdauer hob sich um 25%, der Prozentsatz an tödlichem Koma sank von 60 auf 40 ab. Aber um welchen Preis wurden diese Fortschritte erreicht? Die Kranken magerten zum Teil bis zum Skelet ab, die Unterernährung war so groß, daß Stoffwechselsenkungen bis zu —40% pro Kilogramm eintraten. Wenn auch der Tod am Koma seltener wurde, so trat dafür in manchen Fällen eine neue, viel furchtbarere Todesart auf, gegen die sonst mit allen Mitteln in der Medizin eingeschritten wird, der „death on inanition“. Solche heroischen Kuren waren nur in Amerika möglich, wo das Vertrauen der Kranken zum Arzt und ihr darauf gegründeter Opfermut nahezu unbegrenzt sind.

In Europa hat das ALLENSche Verfahren sich nie einbürgern können. In Deutschland haben allerdings die Kriegsjahre mit ihrer zwangsweisen Unterernährung ein Massenexperiment zugunsten der Unterernährung geliefert, wie man es eindeutiger kaum erwarten kann. Die Mortalität sank nach anfänglicher Steigerung stark ab und die Morbidität war auch, soweit zu beurteilen, viel geringer. In manchen Fällen heilte der Diabetes aus.

Heute haben solche rigorosen Hunger- und Unterernährungskuren nur noch ein historisches Interesse, da die Losung ausreichende Ernährung heißt und mit Insulin sich erzwingen läßt.

Geblichen sind nur die Hungertage und die sog. strenge Kost.

Systematisch werden aber auch die Hungertage fast nur noch v. NOORDEN und einzelnen seiner Schüler benutzt. Sie eröffnen bei ihm die Diabetestherapie. JOSLIN verwendet sie seit Entdeckung des Insulins überhaupt nicht mehr. Tatsächlich sind sie heute außer bei fettsüchtigen Diabetikern oder Komplikationen mit Nieren- oder Herzleiden auch überflüssig geworden. Anders steht es mit den sog. strengen Tagen, die v. NOORDEN in die Therapie einführte. Entweder sind es reine Gemüsetage mit oder ohne Fettzusätze oder Gemüse- eiweißtage, die von den Kranken mehr geschätzt werden.

Beide, vor allem die letzteren, sind meines Erachtens schwer zu entbehren, vor allem zur Beschleunigung der Entzuckerung und dann auch später in der Dauerkost bei solchen Kranken, die mit ihrer Standardkost hart an der Grenze der Insulinbedürftigkeit stehen oder bei einer noch etwas geringeren Kh-Zufuhr die Insulininjektionen als das größere Übel vermeiden wollen. Meist genügt wöchentlich *ein* solcher Gemüsetag, nur bei Fettsüchtigen ist manchmal noch ein zweiter ratsam. Zweckmäßigerweise ist an solchen Gemüsetagen auch die Calorienzufuhr etwa auf die Hälfte des Bedarfes herabzusetzen. Es ergibt sich das meist schon von allein, da bei Fortfall von allen Cerealien die Fettzufuhr auch meist sinkt.

β) Besonders fettreiche Nahrungsregime.

Hier handelt es sich, da gleichzeitig auch die Eiweiß- und Kh-Menge herabgesetzt werden soll, fast um eine Einnährstoffdiät. Solche Diäten wurden kurz vor der Entdeckung des Insulins ziemlich gleichzeitig und unabhängig voneinander von NEWBURGH-MARSH in Ann Arbor und von PETRÉN in Lund angegeben. Sie entstanden wohl aus einer Abwehrstellung gegen die ALLENSchen Unterernährungskuren, die sie zu ersetzen suchten durch reichliche Gaben des einzigen Nahrungsmittels, für das die Zuckerbildung noch nicht sicher bewiesen ist.

Der sofort sich erhebende Einwand, daß der Fettreichtum die Acidose begünstigen würde, ließ sich entkräften durch den Nachweis, daß stärkste Einschränkung von Eiweiß diesen Nachteil zu beseitigen oder wenigstens erheblich herabzusetzen vermag. Aber auch die Drosselung der Eiweißzufuhr schien nicht ganz unbedenklich im Hinblick auf eventuell negative N-Bilanzen. Doch konnte auch hier gezeigt werden, daß nach anfänglichen Eiweißeinbußen auf der Basis von 4—6 g N ein Gleichgewicht zu erzielen war. PETRÉN'S und NEWBURGH-MARSH'S Vorschriften sind fast identisch. PETRÉN gibt an animalisches Eiweiß nur 2—3 Eidotter, an Gemüse und eventuell an Obst nur solche mit höchstens 5% Kh-Gehalt und im übrigen Fett in Mengen bis zu 300 g.

Die von verschiedensten Seiten angestellten Nachprüfungen in Deutschland fielen günstig aus. Gleichwohl haben diese Verfahren heute nur noch historisches Interesse, weil sie in ihrer Einseitigkeit den meisten Kranken, die an so große Fettmengen nicht gewöhnt sind, große Opfer auferlegen und durch das Insulin völlig überflüssig geworden sind. In Deutschland haben sie sich auch nie einbürgern können. Heute wären sie angesichts des Fettmangels in Europa im häuslichen Milieu auch gar nicht mehr durchführbar, zumal sie nicht nur als Entzuckerungsverfahren, sondern als Dauerkost von ihren Autoren angegeben wurden. Als Anwendungsgebiet kämen höchstens hin und wieder solche seltene Kranke in Betracht, die große Fettfreunde sind und jedes diätetische Opfer bringen wollen und können, nur um das Insulin zu vermeiden.

γ) Besondere Kohlehydratkuren.

Die in diesem Abschnitt zusammengefaßten Regime stellen in fast jeder Beziehung den schärfsten Gegensatz zu den eben geschilderten dar: statt Kh-Armut Kh-Reichtum, statt Fettreichtum Fettarmut, hinsichtlich des Eiweiß keine einheitliche Linie. Die ganzen Extreme der Diabetesbehandlung treten hier in voller Stärke zutage — eine Tatsache, die bei Ärzten und Kranken immer wieder Verwirrung anrichtet.

Die Kh-Kuren, deren Anfänge auf v. DÜRING (1852) zurückgehen, sind auf dem bewußten Gegensatz zur klassischen Diabetesbehandlung mit starker Kh-Entziehung heraus entstanden, ausgehend von der Vorstellung, daß nicht Zuckerfreiheit, sondern möglichst große Assimilierung von Kohlehydraten das erstrebenswerte Ziel ist (KOLISCH, ROSENFELD), ein Gedanke, der gerade von den neuesten Bestrebungen auf diesem Gebiete wieder mit aller Energie vertreten wird.

Die Haferkur (v. NOORDEN), die FALTASche Mehlfrüchtekur und verwandte Regime. Die älteren Kh-Kuren, die ein besonderes Kohlehydrat bevorzugten, wie die v. DÜRINGSche Reiskur, die DONKINSche und WINTERNITZsche Milchkur, die MOSSÉSche Kartoffelkur usw. haben heute nur noch ein historisches Interesse, da sie als Outsiderbestrebungen galten und daher sich niemals durchzusetzen vermochten. Erst die v. NOORDENSche Haferkur kam zu einem vollen Erfolg. Allerdings entstand sie aus ganz anderen Erwägungen heraus, wie sie KOLISCH und seine Nachfolger leiteten. Es war eine Zufallsentdeckung, die ihr Autor machte, als er Diabetikern mit Durchfällen lediglich aus Rücksicht auf ihren Magen-Darmkanal Haferkost gab. Er sah dabei nicht nur eine günstige Wirkung auf den Darm, sondern auch auf den Zuckerhaushalt, indem an den Hafertagen selbst oder an den folgenden Gemüsetagen der Zucker schwand und vor allem die Acidose sehr günstig beeinflußt wurde. Dieses gewöhnlich nur auf wenige Tage beschränkte Regime schreibt 150—180 g Hafermehl oder Hafergrütze, etwa die gleiche Menge oder etwas weniger Fett in Form von Butter, eventuell kleine Zusätze von Salat und Eidotter vor. 1—2 Gemüsetage umrahmen sie.

Neuerdings empfiehlt v. NOORDEN für schwere Fälle das Fett erheblich zu reduzieren. Der günstige Effekt, der vor allem in manchen leichten und mittel-schweren Fällen eintritt, ist unbestreitbar, und zwar besonders hinsichtlich der Acidose. Kinder und jugendliche Personen reagieren am besten.

Über die Ursache der günstigen Wirkung solcher Hafertage ist sehr viel diskutiert worden. v. NOORDEN selbst dachte ursprünglich an eine spezifische Wirkung. Das ist aber recht unwahrscheinlich. Die Hauptursachen dürften wohl in der sehr zweckmäßigen Anlage der Kur, den vorbereitenden und abschließenden Gemüsetagen, der Vermeidung von animalischem Eiweiß und vielleicht auch in der langsamen Aufspaltung des Hafers im Darm gelegen sein.

Heute in der Insulinära hat die Haferkur erheblich an Bedeutung verloren. Sie ist im wesentlichen eingeschränkt auf die Fälle, für die v. NOORDEN sie zuerst empfahl, nämlich Komplikationen mit Magen-Darmstörungen.

Ähnlich gute Resultate erzielte später L. BLUM bei gleicher Anordnung wie v. NOORDEN unter Verwendung von Weizenmehl.

Während man früher annahm, daß für den Erfolg solcher Kh-Kuren die Verwendung nur einer Kh-Sorte von maßgebender Bedeutung war, konnte dann FALTA mit seiner Mehlfrüchtekur zeigen, daß auch Kombinationen mehrerer Arten günstig wirken und dazu den Vorzug größerer Abwechslung bieten.

Er stellte 4 verschiedene Formen auf:

1. die sog. Suppenkost, in der 7 verschiedene Suppen mit je einer Portion Mehlfrüchte zu 40 g Weißbroteinheiten (= 22 g Kh) gegeben werden, dazu 15—30 g Butter, als Flüssigkeit Wein, Kaffee, Tee, Bouillon, eventuell auch Kognak. Der Eiweißgehalt beträgt etwa 50 g.

2. die Mehlfrüchtekost. Diese ist von 1 im wesentlichen dadurch unterschieden, daß ein Teil der Mehlfrüchte in Form von Pürees, Teig- und Backwaren gegeben werden und die Fettmenge auf 150—200 g heraufgesetzt wird.

3. die Mehlfrüchte und Gemüsekost, in der nur 2 Portionen Mehlfrüchte durch Gemüse-mengen bis zu 600 g ersetzt werden.

4. die Mehlfrüchte-, Gemüse-, Rahm-, Obstkost fügt schließlich noch $\frac{1}{3}$ Liter Rahm und 150 g saures Obst hinzu. Der Kh-Gehalt der FALTA-Kur beträgt etwa 125—150 g, der Eiweißgehalt 50—60 g.

Eingeschaltete Gemüsetage oder eventuell PETRÉN-Tage steigern in schweren, besonders acidotischen Fällen den Erfolg, der vor allem auch hier bei der Acidose günstig ist. Während die einseitigen Kh-Kuren meist nur wenige Tage durchgeführt werden, ist die FALTASche Kost wegen ihrer größeren Abwechslung auch als Dauerkost durchführbar.

Auch dies Regime ist in der Insulinära meist zu entbehren, da es etwas zu starr ist und persönlichen Liebhabereien nicht allzuviel Spielraum bietet.

FALTA empfiehlt es neuerdings noch für die insulinresistenten Fälle.

Kohlehydratreiche Regime als Dauerkost. Die FALTASche Mehlfrüchtekur stellt schon einen gewissen Übergang zu den modernen Ernährungsregimen mit dauernder Darreichung großer Kh-Mengen dar. Betrogen diese bei FALTA maximal 150 g, so gehen die Vertreter der neuen Verfahren bis zum doppelten oder bis zur Höhe des VOITSchen Kostmaßes (etwa 500 g) für den Gesunden in die Höhe.

1926 haben unabhängig voneinander PORGES und ADLERSBERG in Wien sowie SANSUM und GEYELIN und später RABINOWITSCH in Amerika solche zu-nächst revolutionär wirkenden Regime aufgestellt. Das Leitmotiv war, möglichst viel Kohlehydrate und Eiweiß, dagegen möglichst wenig Fett (maximal 50 g) zu geben. Wir haben hier also in jeder Beziehung den diametralen Gegensatz zu den Verfahren von PETRÉN sowie NEWBURGH und MARSH.

Ausgangspunkt für diese neuen Experimente auf dem weiten, so geduldigen Felde der Diabetestherapie waren neben dem Reiz des Widerspruchs gegen das herrschende Verfahren theoretische Vorstellungen von einem ungünstigen Einfluß einer kh-armen bzw. fettreichen Diät auf die Kh-Toleranz insbesondere die Glykogenspeicherung in der Leber zumal im Tierexperiment, ferner die Skepsis

gegenüber der Schädlichkeit des Eiweißes. Dazu kommt die Vorstellung eines besseren Trainings des Pankreas durch reichliche Kh-Nahrung. Eine solche Peitschenwirkung erscheint aber wohl nur für leichte und gewisse mittelschwere Fälle vorteilhaft, in schweren Fällen müßte sie erst recht zum Zusammenbruch der Organfunktion führen. Schließlich sei noch erwähnt, daß HILMSWORTH, der in England vor allem die kh-reichen Regime propagiert, die Aktivierung eine Art Insulinkinase in der Leber annimmt, welche die Wirksamkeit des Insulins erhöhen soll.

Die genannten Verfahren gestatten so viel Kohlehydrate, wie eine sehr weiterherzige Rücksicht auf Glykosurie und Blutzucker, deren pathologische Werte zunächst als ziemlich irrelevant angesehen werden, es zuläßt, Fett nur bis maximal 50 g. Der Rest des Nahrungsbedarfes soll mit Eiweiß gedeckt werden, wozu bis 150 g und mehr nötig sind. Für sehr schwere Fälle und sehr hohen Calorienbedarf sind natürlich Modifikationen sowohl hinsichtlich des Eiweißes wie des Fettes notwendig. Während die österreichischen Autoren sehr bald nur selten über 200—250 g Kh hinausgingen, gestattet z. B. SANSUM 300—500 g. Zum Unterschied von PORGES und ADLERSBERG sind ihm aber Hyperglykämie und Glykosurie durchaus nicht gleichgültig, sondern sie werden durch entsprechend große, manchmal enorme Insulinmengen beseitigt.

Die Wiener Kliniker, deren Material allerdings weder sehr groß ist, noch sehr lange fortlaufend beobachtet wurde, haben in einzelnen Fällen mit ihrer Methode zweifellos sehr gute Resultate erzielt. In anderen dauerte es allerdings zum Teil trotz sehr hoher Insulindosen sehr lange, bis eine Normalisierung des Kh-Stoffwechsels eintrat oder sie wurde überhaupt nicht erreicht, ohne daß dies von den Autoren als ein Mißerfolg angesehen wurde, der sie veranlaßt hätte, mit den Kohlehydraten herunterzugehen.

GRAY und SANSUM haben 1005 7 Jahre hindurch verfolgte Kranke nach ihrer Methode behandelt und darüber berichtet. Die Durchschnittsmenge bei Jugendlichen betrug 228 g Kh, 70 g Eiweiß, 104 g Fett, d. h. 45—80 Calorien pro Kilogramm, die Insulinzufuhr 63 E. Bei Erwachsenen waren die Zahlen etwas niedriger: 178 g Kh, 65 g Eiweiß, 71 g Fett ohne Insulin, 204 g Kh, 71 g Eiweiß, 91 g Fett, 30 Calorien pro Kilogramm bei 45 Insulineinheiten. Die günstigsten Erfolge wurden bei Kindern erreicht, bei denen schließlich die Insulinmenge oft halbiert werden konnte. Im ganzen wurde bei 60% eine sichere Toleranzverbesserung erreicht. Als subjektive Vorteile werden bei den meisten Kranken die Besserung des Allgemeinbefindens und die größere Freude in der Einhaltung der Diät angegeben.

Diese revolutionär wirkenden Verfahren haben in allen Ländern eine große, jetzt allerdings stark abebbende Literatur ins Leben gerufen (vgl. die zusammenfassende Darstellung von E. GRAFE, später noch BAISSSET, LABBÉ, YAMANTI, ARBORELIUS, LAURITZEN u. a., vgl. ferner die Stellungnahme der deutschen Internisten und Pädiater bei BÜRGER). Wenn man von extrem hohen Werten absieht, die von keiner nachprüfenden Seite und zum Teil auch nicht mehr von den Urhebern dieser Verfahren selbst befürwortet werden, überwiegen die Zustimmungen die Ablehnungen. Die letzteren beziehen sich auch nur auf Werte über 200—300 g, die Verminderung der Fettrationen und vor allem den Verzicht auf eine möglichst weitgehende Normalisierung des Kh-Stoffwechsels. Auch nach den Erfahrungen unserer Klinik, vor allem wenn man die Kranken katamnestisch weiterverfolgt, scheinen mir kh-reiche Regime nur soweit vertretbar, als die Regularisierung des Kh-Stoffwechsels, die das Hauptziel der Behandlung ist, nicht darunter leidet oder als eine Insulinresistenz vorliegt. Jetzt im Kriege sind wir gezwungen, in der Regel den Kh Gehalt der Nahrung auf durchschnittlich 200—250 g zu erhöhen und auf dieser Basis eine Regularisierung des

Kh-Stoffwechsels vorzunehmen. Unter dieser Voraussetzung haben wir bisher noch keine Schädigungen gesehen.

Während allmählich die Extreme verschwinden, bleibt *ein* Verdienst der kh-reichen Regime sicher bestehen. Sie haben gezeigt, daß der Kh-Gehalt der Kost ohne Schaden höhergesetzt werden kann, wie es früher der Fall war, auf etwa 180—200 g. Diesen Vorteil des Insulins hatte man in den ersten Jahren seiner Entdeckung meist noch nicht genügend ausgenutzt, wenn auch manche Kliniker, wie auch ich schon seit 1924 die Kh-Zufuhr des Diabetikers im allgemeinen auf mindestens 100 g pro die hinausgesetzt haben. Im allgemeinen dürfte es wohl am richtigsten sein, nur dort bei Zuckerkranken zu kh-reicher Diät überzugehen, wo der individuell außerordentlich verschiedene Kh-Bedarf wirklich groß, strengere Diät doch nicht eingehalten werden und eine Regularisierung des Stoffwechsels ohne oder mit mittleren Insulinmengen möglich ist. Kohlehydrate aufdrängen, wo sie gar nicht verlangt werden oder wo ihre Herabsetzung dem Insulin gegenüber als das kleinere Übel empfunden wird, nur um des Prinzips willen, halte ich für falsch.

d) Die sogenannte freie Kost.

Die guten Erfahrungen, die gerade bei Kindern mit den kh-reichen Diäten gemacht worden sind, haben zuerst STOLTE veranlaßt, den letzten noch möglichen Schritt in dieser Richtung zu gehen, nämlich dem Kinde selbst die Bemessung der Kh-Menge zu überlassen, d. h. es darf davon so viel verzehren wie es will, auch Zucker in beliebiger Menge. Um den dadurch angestifteten Schaden für den Kh-Haushalt zu beseitigen oder wenigstens einzudämmen, wird Insulin gegeben. Mäßige Glykosurie und Hyperglykämie werden auch von ihm in Kauf genommen. Für dies zunächst geradezu grotesk erscheinende Verfahren waren STOLTE folgende Gründe maßgebend, zunächst der zweifellos größere Kh-Bedarf des Kindes, der körperlich und seelisch lästige Zwang einer bestimmten, noch dazu an Kohlehydraten knappen Diät, die gute Entwicklung der Kinder und ihr meist gutes Allgemeinbefinden. Da im allgemeinen 3mal täglich Insulin gegeben werden soll und 3malige tägliche Urinkontrolle verlangt wird, so stellt diese Behandlung nicht nur in der Klinik, sondern erst recht zu Hause sehr große Anforderungen an Sorgfalt und Zuverlässigkeit der Überwachung solcher Kinder. Die Gefahr der Über- oder Unterdosierung des Insulins bei Launenhaftigkeit der Nahrungsaufnahme vieler Kinder soll nicht so groß sein, wie es eigentlich zu erwarten war.

Die Zurückhaltung gegenüber diesem revolutionären Verfahren war selbst in den Kreisen der Pädiater anfangs recht groß, doch konnte BÜRGER in seinem Referat 1937 bei einer Umfrage feststellen, daß von 27 Kinderärzten 12 völlig für freie Kost waren und STOLTE erwähnt in seiner letzten zusammenfassenden Darstellung eine Reihe weiterer Zustimmungen (Lit. dort). Demgegenüber hat es auch nicht an scharfen Ablehnungen gefehlt, z. B. von ERNST MÜLLER (aus der ROMMINGERSchen Klinik). Auch die angelsächsischen Länder verhalten sich reserviert. Aus eigener Erfahrung habe ich leider kein Urteil, muß aber der Ansicht des auch auf dem Gebiete des kindlichen Diabetes ungewöhnlichen erfahrenen JOSLIN beistimmen, wenn er bemängelt, daß keiner der Befürworter der freien Diät seine Resultate in langen Serien einer 10jährigen Behandlung vorgelegt hat.

Das eben ist der springende Punkt, wir besitzen noch keinerlei Erfahrungen, was diese Therapie auf die Dauer leistet und vorher können wir nicht entscheiden, ob sie sich zum Schaden oder Segen der Kinder auswirkt.

Die freie Kost, die erst noch zu beweisen hat, daß sie mehr wie eine Modeströmung ist, hat auch einige Kliniker veranlaßt, Versuche bei Erwachsenen

anzustellen, obwohl die besten Kenner dieser Krankheit in der Welt in seltener Einmütigkeit und zum Teil in sehr schroffer Form ihre verneinenden Stimmen erhoben haben. Von KESTERMANN, BRENTANO und seinen Mitarbeitern und ERKELENZ liegen solche Versuche vor. Aber sie wollen von vornherein die Kost nur periodisch und nur in stationärer Behandlung verwenden. Als Dauerkost im häuslichen Milieu wird sie selbst von ihnen abgelehnt. BRENTANO mästet eventuell unter Insulinschutz seine Diabetiker zunächst 10—14 Tage lang mit so viel Kohlehydraten, wie sie wollen, dann werden die Kohlehydrate auf mindestens 120—150 g abgebaut, das Insulin möglichst ganz. Auf Hyperglykämie und Glykosurie wird auch von BRENTANO keine Rücksicht genommen. Die manchmal zuerst gebesserte Stoffwechsellage verschlechtert sich in der Regel dann wieder, bis neue Insulinkuren notwendig werden, und das Schaukelsystem geht weiter.

ERKELENZ beginnt mit 2 Milchtagen, gibt dann eine gewisse Standardkost mit 1—2 g Kh und Eiweiß pro Kilogramm, 70 g Fett und 1500 Calorien. Etwa auftretende Glykosurien sollen durch Insulin beseitigt werden. Dann kommt unter Insulinschutz eine Periode der freien Kost, die sich nach freier Wahl von selbst allmählich auf eine Kh-Zufuhr von 150—250 g stabilisiert. Dieser Wert wird dann der Dauerkost mit genau fixierten Vorschriften zu Hause zugrunde gelegt.

Während die meisten Befürworter der kh-reichen Regime bzw. der freien Kost Glykosurie und hohe Blutzuckerwerte bei ihrer Kost zwar als Übel auffassen, aber als das geringere, und zum Teil auch mit großen Insulindosen bekämpfen, sieht die sog. neue Schule [C. BRENTANO und D. v. KAISER, H. KRAUSE, BERTRAM (Z) u. a.] diese Ereignisse überhaupt nicht mehr als ein Übel an. Sie verzichten bewußt und gewollt auf eine Regularisierung des Kh-Stoffwechsels, weil ihnen die Erzielung einer möglichst großen positiven Kh-Bilanz das wichtigste ist, wobei positive Bilanz für sie gleichbedeutend ist mit Glykogenfixation, was natürlich keineswegs zutrifft. Eine Glykosurie und Hyperglykämie scheint ihnen solange bedeutungslos, als sie die Bilanz nicht nennenswert beeinflußt, d. h. verschlechtert. Da es ihnen mit dem besten Willen nicht gelingt, theoretisch eine solche Auffassung, die dem Grundprinzip aller Therapie, nämlich vorhandene Schädigungen zu beseitigen, widerspricht, plausibel zu begründen, versuchen BRENTANO und seine Mitarbeiter neuerdings an einem dazu wenig geeigneten poliklinischen Material die praktische Harmlosigkeit einer Dauerglykosurie und Hyperglykämie nachzuweisen. Ihr Material ist zu klein und die Beobachtungszeit von 4 Jahren viel zu kurz, um irgendwelche Schlüsse zu ziehen. Außerdem fehlt ein entsprechendes Kontrollmaterial mit total behandelten Kranken. Es ist eine bekannte Tatsache, daß viele leichte Diabetiker ungestraft Jahre hindurch ihre Krankheit vernachlässigen und darauflosleben können. Meist bricht dann aber eines Tages der Kh-Stoffwechsel doch zusammen und sie sterben früher, als es notwendig gewesen wäre. Viele andere gehen von der leichten Form relativ rasch in die schwere Form über, und die beste Zeit ist für die Therapie versäumt. Es kann auch unmöglich als ein günstiges Resultat angesehen werden, wenn unter den 100 Fällen in der Beobachtungszeit 47 Komplikationen der verschiedensten Art auftraten.

So ist bisher von keiner Seite der Beweis erbracht, daß beim Erwachsenen die sog. freie Kost, die hier überhaupt diesen Namen nicht mehr ganz verdient, in praxi wirklich einen Fortschritt gebracht hat. Da sie zudem theoretisch auf sehr schwachen Füßen steht und den elementaren Grundsätzen jeder echten Therapie widerspricht, so ist in der allgemeinen Praxis jedenfalls vorläufig davor zu warnen. Auch diese Modeströmung, die die Wissenschaft in einigen großen Krankenhäusern sich leisten kann und die dort am wenigsten Schaden anrichtet, wird wieder vorübergehen, wenn ihr auch gegenwärtig die Kriegsernährung und die Schwierigkeiten der Insulinbeschaffung entgegen kommen.

e) Die Verwendung von besonderen Kohlehydraten und Kohlehydratabkömmlingen.

Schon BOUCHARDAT und KÜLZ hatten versucht, die stark glykosurisch wirkenden Hauptkohlehydrate der Nahrung, Stärke und Traubenzucker, ganz oder zum Teil durch andere günstigere Substanzen der gleichen Gruppe zu ersetzen. In erster Linie empfiehlt sich hier der linksdrehende Zucker, die Lävulose, die tatsächlich vom Diabetiker besser assimiliert wird wie die Dextrose. Wahrscheinlich hängt das mit dem besseren Glykogen- und Milchsäurebildungsvermögen zusammen (vgl. darüber GOTTSCHALK). Allerdings läßt sich das für den maximalen Pankreasdiabetes des Hundes nicht beweisen, da hier keine sicheren Unterschiede zu bestehen scheinen. JOSLIN fand selbst bei schweren Diabetikern eine Ausnutzung von etwa 88% bei Gaben bis zu 1,55 g pro Kilogramm.

Die antiketogenen Eigenschaften der Lävulose sind bei Verwendung kleiner Mengen (10—20 g) gering und unsicher, bei größeren, vor allem in Verbindung mit Insulin, dessen Wirkung auf die Acidose gesteigert wird, deutlich vorhanden (PUTZKO).

V. NOORDEN und ISAAC verwendeten bis vor kurzem bei drohendem Koma 80—100 g Lävulose in Limonade oder parenteral (7%ige Lösung).

Auf dem hohen Lävulosegehalt beruht auch vielleicht der günstige Einfluß bestimmter Obstarten wie Trauben, sogar des Honigs. In diesem Zusammenhang sei auch die Erdartischocke (Topinambur) erwähnt. Diese enthält vor allem das Inulin, ein Kohlehydrat, aus dem bei der Hydrolyse Lävulose entsteht, daneben aber auch andere Polymere der Lävulose. Die gute Verwertung beim gesunden und zuckerkranken Menschen haben CARPENTER und ROOT in langen Experimenten studiert. Im Darm wurde eine Inulinase von OHEY gefunden, der auch eine Säurehydrolyse im Magen annahm. So ist es sehr wohl möglich, wenn auch noch nicht sicher bewiesen, daß die zweifellos sehr gute Verträglichkeit des Inulins letzten Endes auf der entstehenden Lävulose beruht. Erdartischocken eignen sich wegen ihres eigenartigen, etwas faden Geschmacks nicht zur allgemeinen Verwendung bei Diabetikern, werden auch bald von Kranken, die sie zunächst gern zu sich nehmen, abgelehnt.

Für die früher bei Diabetikern abgelehnte *Galaktose* sind in neuerer Zeit wieder KOSTERLIZ und WEDLER, DEUEL, GULICK und BUTTS sowie SCHRUMPF eingetreten. In Mengen von 10—20 g mehrfach am Tage gereicht, machen sie nur geringe Glykosurie und Hyperglykämie, wirken deutlich antiketogen und eiweißsparend und sind damit der Dextrose erheblich überlegen. Diese Vorteile sind aber nicht so groß, daß die Galaktose als Ersatz für Dextrose ernstlich und in größerem Umfange in Betracht käme.

Auch Milchzucker ist bei Diabetikern vereinzelt verwendet worden, einmal in Form von Milchkuren und neuerdings von BANSI in Form des sog. Närmils, eines Milchzucker-Eiweiß-Levithingemisches, das dem reinen Milchzucker erheblich überlegen sein soll.

Schließlich seien von einfachen Kohlehydraten noch die Pentosen erwähnt. Auf Anregung von TOLLENS hatte EBSTEIN schon vor 50 Jahren versucht, sie in die Diät einzuführen, aber die Versuche seiner Nachprüfer fielen so widersprechend aus, daß die Pentosen rasch in Vergessenheit gerieten. GRAFE und REINWEIN haben sie dann wieder zu Ehren gebracht durch den Nachweis einer sehr guten Verwertung im intermediären Stoffwechsel des Zuckerkranken. 30—50 g dieses außerordentlich angenehm süßschmeckenden Zuckers können beim leichten und mittelschweren Diabetiker ohne Bedenken gegeben werden. Ein Nachteil ist nur, daß genau wie beim Normalen etwa 40% unverändert im Harn ausgeschieden werden und daß es sich deshalb wenigstens vorläufig noch um einen sehr teuren Dextroseersatz handelt.

Weitere Versuche zur Schaffung eines brauchbaren Zuckerersatzes gingen von der Vermutung aus, daß bei der guten Oxydationsfähigkeit des diabetischen Organismus im allgemeinen vielleicht schon geringe Modifikationen des Zuckers genügen würden, um ihn beim Zuckerkranken verwendbar zu machen. Vor 25 Jahren konnte dann GRAFE nachweisen, daß schon der einfache Röstprozeß, d. h. die Caramelisierung des Zuckers genügt, um ihm beim Diabetiker alle hyperglykämischen und glykosurischen Eigenschaften zu nehmen (Lit. bei GOTTSCHALK). Die therapeutische Verwendung dieser allgemein bestätigten Feststellung im großen scheiterte an der Kostspieligkeit der Herstellung tadellos schmeckender Präparate wie etwa der Caramose von E. Merck. Die weitere chemische Untersuchung der beim Caramelisationsprozeß auftretenden Substanzen vor allem von PICTET und KARRER und KERB ergab, daß hier Glucosane, d. h. innere Anhydride des Zuckers entstehen, die den Charakter des Ausgangsmaterials wesentlich verändert haben. Diese α -Glucosane (Lävuloglykosan, Isosacchararosan usw.) weisen alle die Vorteile des Caramels auf. Das zuerst von KERB hergestellte Textra- α -Glucosan ist als Zuckerersatz unter dem Namen Salabrose seit 20 Jahren im Handel. Nach ziemlich übereinstimmenden Angaben der zahlreichen Nachuntersucher (Lit. bei KERB) beeinflußt es weder den Blutzucker noch die Glykosurie des Diabetikers und wirkt ausgesprochen antiketogen und eiweißsparend.

Den therapeutisch zweifellos besten Erfolg auf dem von GRAFE eingeschlagenen Wege erzielte THANNHAUSER mit seinen Mitarbeitern mit dem durch Aufnahme von 2 H Atomen aus der Glucose entstehenden Zuckeralkohol Sorbit, das als Sionon von der J.G. Farbindustrie in den Handel gebracht wird. Dieser blendend weiße krystallinische Zuckerabkömmling besitzt etwa $\frac{1}{3}$ der Süßkraft des gewöhnlichen Zuckers und fast den gleichen Brennwert (3,8 Cal. pro 1 g), Sorbit kommt in zahlreichen Früchten wie Äpfeln, Birnen, Pflaumen usw. natürlich vor. Es erhöht in mittleren Dosen von 30—50 g pro die den Blutzucker entweder gar nicht oder nur ganz geringfügig. Toleranz und Glykosurie werden nicht verändert, so daß das sehr wohlschmeckende Präparat, das entweder als Zucker Getränken und Nahrungsmitteln zugesetzt werden kann oder in Form von Schokolade (hergestellt von der Firma Frankonia-Würzburg und Hamann-Berlin) in den Handel kommt, von leichten und mittelschweren Diabetikern in Mengen von 20—30 g ohne Bedenken genossen werden kann.

Während es ähnlich dem Zucker eine spezifisch-dynamische Wirkung und Eiweißsparnis besitzt, fehlt leider ein antiketogener Effekt.

Während in Deutschland und den angelsächsischen Ländern die Nachprüfungen (KAUFMANN, REINWEIN, K. H. v. NOORDEN, PAYNE, LAWRENCE und CANCE, Lit. bei GOTTSCHALK und E. GRAFE) günstig ausfielen, lehnten maßgebende französische Kliniker wie LABBÉ und seine Mitarbeiter, ferner RAYBAUD und ROCHE (Lit. bei E. GRAFE) es ab. Letztere behaupten sogar auf Grund von Respirationsversuchen, Glykogenbestimmungen und Beobachtungen am phlorrhizindiabetischen Hunde, daß Sorbit überhaupt im diabetischen Organismus nicht verwertet werden kann, eine Ansicht, mit der sie allein stehen, denn selbst LABBÉ, der wegen der Reizwirkung auf den Darm und dem hohen Preise dem Sionon kritisch gegenüber steht, fand mit seinen Mitarbeitern eine deutliche, wenn auch der Glucose nicht überlegene Glykogenbildung.

Schließlich sei noch das Dioxyaceton, eine Triose von Ketoform als therapeutisch verwendeter Kh-Abkömmling erwähnt. E. FISCHER hat es zuerst empfohlen, und ISAAC unter dem Namen Oxanthin in größerem Umfange verwendet. Es schmeckt gut und steigert den Blut- und Harnzucker nur wenig (Lit. und eigene Versuche bei GOTTSCHALK) oder gar nicht. Während es in der

gewöhnlichen Diät heute wohl kaum noch verwandt wird, haben sich zahlreiche Autoren (RABINOWITSCH, POLLACK, CATHCART u. a., Lit. bei GOTTSCHALK) für seine Verwendung (50—80 g) zur Bekämpfung einer stärkeren Acidose und des Komas in Verbindung mit Insulin eingesetzt. Da es über das Oxanthin in den letzten 10 Jahren sehr still geworden ist, stehen mir keine eigenen Erfahrungen zu Gebote.

f) Die Verwendung von Kohlehydrat-Ersatzpräparaten (Süßstoffe und Diabetikermehle).

Da als Ersatz für den gewöhnlichen Zucker andere Zucker und Zuckerabkömmlinge wie Salabrose und Sionon wegen ihres hohen Preises nur für einen kleinen Teil der Diabetiker in Betracht kommen und das Verlangen nach süßem Geschmack von Flüssigkeit und Speisen meist sehr groß ist, greifen sie in der Regel zu Süßstoffen, sog. Saccharinpräparaten, wie Saccharin, Krystallsaccharin, Dulcin, Sucrinetten, aromatischen unschädlichen Aminokörpern mit außerordentlicher, bis 500fach gegenüber dem gewöhnlichen Zucker gesteigerter Süßkraft. Trotz der Vervollkommnung der heutigen Präparate lehnen manche sehr empfindliche Kranke diese Süßstoffe wegen einer ihnen unangenehmen Fremdartigkeit des Geschmacks auf die Dauer ab und verzichten lieber auf die Süßung überhaupt.

Am schwersten vermißt wird meist das Brot. Für leichte oder mittelschwere Diabetiker kann man, wenn das Verlangen sehr groß ist, unter Insulinschutz die Brotmengen auf ein Quantum erhöhen, das nicht mehr als starke Entbehrung empfunden wird. Schwerkranke, vor allem solche, die Insulin möglichst vermeiden wollen oder in größeren Mengen schlecht vertragen, werden immer wieder zu Diabetikermehlen und -gebäcken greifen. Diese sind meist durch einen niedrigen Kh-Gehalt und hohen Eiweißgehalt ausgezeichnet. Zuverlässige Firmen wie Rademann-Frankfurt und Theinhardt-Cannstadt in Deutschland, die Hammerbrotwerke in Wien, Huntley und Palmer, Callard & Co. in England, Lister Brothers in Amerika bringen solche Präparate mit deklariertem Kh-Gehalt in den Handel. Eine wertvolle Analysentabelle hat STÜBER im Reichsgesundheitsamt zusammengestellt.

Zu den alten bewährten Präparaten sind in der letzten Zeit neue gekommen, vor allem unter Verwendung der Sojabohne, die nur 28% Kh neben 33% Eiweiß und 17% Fett enthält.

Nachdem schon früher v. NOORDEN und LAMPÉ günstige Erfahrungen mitgeteilt haben, ist dank der Initiative von BECKER (bei Kindern) und vor allem von SCHELLONG die Fabrikation geeigneter Sojapräparate wieder von neuem aufgenommen worden (Konservenfabrik Helvetia in Groß-Garau, Neubrot der Hammerbrotwerke in Wien).

Besonders zweckmäßig ist ein auf Veranlassung von SCHELLONG aus entfettetem Sojamehl, Hefe und Wasser hergestelltes wasserreiches Brot (65 bis 68%), das nur 4,5% Stärke und 122 Calorien pro 100 g enthält. Einer Weißbrotteinheit von 20 g entspricht hier etwa die 7fache Menge.

Die günstige Wirkung beim Diabetiker haben wir bestätigen können, geschmacklich müssen die Präparate allerdings noch verbessert werden, um weitere Verbreitung zu bekommen, wie es wünschenswert ist.

Schließlich sei noch das sehr kh-arme und sehr eiweißreiche Kleberpräparat Tresfarinmehl erwähnt, das EGEDY zuerst empfahl. Es enthält weder Stärke noch Zucker, 61,5% Eiweiß, 6,3% Fett. Die Firma Fromm & Co. hat daraus ein Diabetikerbrot hergestellt. Unsere Erfahrungen zeigten (SCHUSTER), daß Tresfarinmehl und Tresfarinbrot den Kh-Stoffwechsel in keiner Weise belasten.

Der Geschmack erinnert wenig an gewöhnliches Brot. Unangenehm ist die große Zähigkeit im Munde. Am besten ist die Verwendung in dünnen Scheiben als Unterlage für Butter und sonstige Beläge. Geschmacklich am besten ist ein Mischbrot von Trefarin- und Weizenmehl mit 12% Kh.

Keines dieser sog. Diabetikermehle und -brote darf von den Kranken in beliebiger Menge verwendet werden, da kein einziges Präparat kh-frei ist. Nur solche von erstklassigen Firmen mit genau und zuverlässig angegebenem Kh-Gehalt (vgl. auch die Tabelle 12, S. 549) dürfen empfohlen werden und sie dürfen nur in den vorgeschriebenen, ärztlich verordneten Mengen verzehrt werden. Der unausrottbare Mißbrauch, der vielfach auch heute noch bei vielen Zuckerkranken mit Grahambrot getrieben wird, ist bei den Diabetikerbroten genau so energisch zu bekämpfen, um Schaden zu verhüten.

2. Die Insulinbehandlung.

Das Insulin bedeutet den großen entscheidenden Fortschritt in der modernen Diabetestherapie, da so die Möglichkeit geschaffen ist, das im Körper in zu geringer Menge gebildete Hormon von außen zuzuführen. Die Verwendung von Insulin stellt eine zusätzliche Behandlung dar, die dann einsetzen muß, wenn die diätetische Therapie allein nicht zum Ziele führt. Das Insulin kann niemals die diätetische Behandlung ersetzen, sondern nur erleichtern und ergänzen. Dabei ist die Wirksamkeit des Insulins nicht an eine Nahrungsaufnahme geknüpft. Die größten Erfolge werden im Koma, in dem die Kranken nüchtern zu sein pflegen, erreicht.

a) Herstellung, Dosierung und Anwendung des Insulins und der Insulinpräparate.

Die Herstellung des Insulins ist nach den Angaben von MACLEOD in den heute noch beibehaltenen Grundzügen folgende:

Gleiche Mengen frisch zerkleinerten Pankreasgewebes werden mit 95%igem Äthylalkohol versetzt und bleiben unter gelegentlichem Umschütteln 4 Stunden stehen, dann wird die Mischung durch ein dünnes Leintuch filtriert und das nochmal filtrierte Filtrat von neuem mit der doppelten Menge 95%igen Alkohols zusammengebracht. Dabei werden die Eiweißkörper zum größten Teil ausgefällt, während die wirksame Substanz in den Alkohol übergeht. Nach Beendigung der einige Stunden dauernden Eiweißausfällung wird wieder filtriert und nun das Filtrat durch Destillation im Vakuum bei niedriger Temperatur (18 bis 30° C) eingengt. Zweimalige Extraktion mit Schwefeläther beseitigt die Lipoide. Die wäßrige Lösung wird dann im Vakuum zu einer pastenartigen Konsistenz eingengt und diesmal mit 80%igem Alkohol versetzt, die Mischung wird nun zentrifugiert. Die dabei sich absetzende klare Oberschicht enthält das Insulin in Lösung. Sie wird abpipettiert und jetzt mit absolutem Alkohol ausgefällt. Die wirksame Substanz befindet sich dann im Präcipitat. Dieses wird in Wasser gelöst, im Vakuum zu dem gewünschten Grade eingedampft und schließlich noch durch ein BERKEFELD-Filter hindurchgeschickt.

Viele chemische Fabriken des In- und Auslandes stellen heute das Insulin nach den angegebenen Prinzipien und auf Grund der großen Erfahrungen der zuerst darstellenden amerikanischen Firma Eli Lilly-Companie (Indianapolis) her.

In Deutschland sind herstellende Firmen die I.G.-Farbwerke (Abt. Höchst), Schering-Kahlbaum, Degewop (früher holländisch) und Brunnengräber. Ihre Präparate werden von je 2 Mitgliedern des von MINKOWSKI gegründeten, jetzt von UMBER geleiteten Insulinkomitee auf richtige Wirksamkeit und Reinheit geprüft, ehe sie in den Handel gelangen.

Von guten weiteren, meist ausländischen Präparaten seien außer dem schon erwähnten ersten klassischen Eli Lilly-Insulin die Insuline von Leo, Novo und Diasulin (dänisch), Brand (A. B.), Squipp, Deaxulin, Organon, Ileoglandol, Norgine, Chemosan usw. erwähnt. Auch in den außerdeutschen Ländern steht

die Herstellung unter Kontrolle besonderer Komitees, deren Spitze sich in Toronto befindet.

Während bis vor einigen Jahren nur nach der geschilderten Methode weitgehend gereinigte Insuline zur Verwendung gekommen sind (sog. Altinsuline), ist die chemische Industrie in den letzten Jahren immer mehr zur Herstellung krystallinischer Präparate nach der Methode von ABEL übergegangen.

Hierbei wird Insulin in verdünnter Essigsäure gelöst und nach Zugabe einer Brucinacetatlösung durch sukzessiven Zusatz von Pyridin und Ammoniak hinsichtlich seiner Reaktion auf den isoelektrischen Punkt ($p_H = 5,6$) gebracht. Dabei fallen ein Pyridin- und ein Ammoniakniederschlag aus, von denen abzentrifugiert wird. Aus der überstehenden, meist trüben Flüssigkeit scheidet sich dann in 24 Stunden die reine Insulinverbindung in typischen Krystallnadeln ab. Zur endgültigen Reinigung vor allem von dem zugesetzten Brucin wird das krystallinische Produkt aus Essigsäure nach Zusatz von Pyridin und Ammoniak ausgefällt. Die Ausbeuten betragen nur etwa 15—20% des Ausgangsmaterials.

Auch in Deutschland werden seit mehreren Jahren sämtliche vom Insulin-Komitee geprüften Präparate nach ABEL'S Verfahren hergestellt. Sie sind daher den besten ausländischen Präparaten mindestens gleichwertig, wenn nicht überlegen, was früher nicht immer der Fall war.

Auch das krystallinische Insulin ist nicht absolut rein, sondern enthält noch kleinste Zusätze von Zink, die offenbar für die Wirkung von erheblicher Bedeutung sind. Diese läßt sich durch weiteren Zusatz von Zink (1 mg pro 500 E) noch weiter erhöhen. Das krystallinische Insulin zeigt gegenüber dem gewöhnlichen Standardinsulin bereits eine gewisse verzögerte Wirkung, aber in einer noch ganz ungenügenden Weise.

Nach den Fehlschlägen der oralen Therapie (vgl. darüber S. 567) ging das Streben der letzten Jahre dahin, die brüsk einsetzende und rasch abklingende Wirkung des gewöhnlichen Insulins zu strecken und so physiologischere Verhältnisse zu schaffen. Von BERNHARD und STRAUCH in Deutschland und dem Schweden HETVALL stammen die ersten Versuche schon bald nach der Entdeckung des Insulins. Ihr Ziel war, dem Insulin eine Substanz zuzusetzen, die Depotwirkung erzeugt, indem sie die Resorption aus dem Gewebe verlangsamt. Die ersten Pioniere dieses Gedankens kamen in der Verwirklichung ihrer richtigen Idee nicht vorwärts. Auch vielen ihrer Nachfolger ging es nicht besser. Die verschiedensten Zusätze von Gummi arabicum, Serum, Lecithin, Gelatine, Eisenchlorid, Cholesterol, Safranin (Lit. bei GRAFE und STRIECK) führten nicht wesentlich weiter. Das Adrenalininsulin von CLAUSEN brachte nur eine Verschiebung des Gipfels der Wirkung, aber keine Verlängerung im ganzen. Etwas besser waren schon die Beigaben von Hypophysenhinterlappenhormon durch die Firma Brunnengräber (günstige Wirkungen bei SCHWEERS, KATSCH, TAEGER und DANICH usw.). Den nächsten Schritt vorwärts brachte das Durantinsulin der I.G. von KLEIN. Während wir bei den ersten Präparaten eine zweifellose, aber unzuverlässige Depotwirkung konstatieren konnten¹, ergaben die verbesserten Präparate schon eine erheblich verlängerte Wirkung, so daß die Anzahl der Injektionen verringert werden konnte (UMBER und STÖRRING, KATSCH), aber die angewandten Dosen mußten außerordentlich stark gesteigert werden (zum Teil auf Hunderte von Einheiten), so daß anscheinend der größte Teil des Insulins zerstört wurde.

Auch die Eiweißzusätze von DE JONGH und LAQUEUR sowie BERTRAM zeigten zunächst nur eine geringe Resorptionsverzögerung. Erst HAGEDOEN und seinen Mitarbeitern gelang nach außerordentlich mühsamen Vorprüfungen mit einer Fülle von Eiweißpräparaten, Eiweißabkömmlingen, Spaltprodukten usw. die Lösung des Problems mit dem Protamininsulin. Die schon 1868 von MIESCHER

¹ Unveröffentlichte Versuche an Kranken von HORSTER.

entdeckten und rein dargestellten und später von KOSSEL und seinen Schülern genau studierten Protamine (Klupeine) sind N-reiche (25—30%) schwefelfreie, stark basische Proteine, in denen der Stickstoff bis zu 90% aus Diaminosäuren, vor allem Arginin, Histidin, Lysin besteht. Aus der großen Gruppe dieser Substanzen mußten für den vorliegenden Zweck solche mit möglichst geringer Lösung im Serum herausgesucht werden. Am zweckmäßigsten erwies sich dabei HAGEDORN ein Protamin aus dem Sperma des *Salmo irideus*. Das ist die Depotsubstanz der modernen Protamininsuline.

Um die teuren und in Deutschland schwer zugänglichen Protamine zu umgehen, gelang es in den letzten Jahren der deutschen chemischen Industrie Depotpräparate von gleich günstiger Wirkung herzustellen. So verwandten die I.G.-Farbwerke Surfen, eine cyclische Verbindung von antiseptischem Charakter als Ersatz (75 γ pro 1 mg kryst. Insulin), Schering das Urotropin (Neoinsulin). Die I.G.-Farbwerke vermochten sogar aus dem Inselpräparat frischer Kälberpankreasdrüsen eine Fraktion, sog. Nativinsulin, zu isolieren, die ohne Zusätze wirksam ist. Der neueste Fortschritt ist das ganz klare Insulin klar der I.G., das alle etwaigen Nachteile von Suspensionen mit nicht völlig gleicher Verteilung beseitigt.

Alle diese Präparate besitzen nach den Erfahrungen von UMBER, KATSCH und unserer Klinik (LASCH) die gleiche Depotwirkung wie die Protamininsuline. Überempfindlichkeitserscheinungen sind bei allen größte Seltenheiten trotz der Depotzusätze. Die Dosierung geschieht nach Einheiten. Der Wert der Einheit hat lange Zeit geschwankt. Ursprünglich war nur eine biologische Eichung möglich, und zwar eignete sich dazu am besten das Kaninchen. Unter einer Kanincheinheit wurde ursprünglich (alte Torontoeinheit) die Menge wirksamer Substanz verstanden, welche nach subcutaner Injektion bei einem 24 Stunden hungernden Tier von etwa 2 kg Gewicht den Blutzucker in etwa 4 Stunden auf krampfmachende Werte von etwa 0,045% herabsetzte. Diese Eichung kann auch heute noch nicht entbehrt werden.

Seit der Herstellung krystallinischer reiner Präparate durch ABEL und seine Mitarbeiter ist es möglich, die viel exaktere Standardisierung nach chemischen Gesichtspunkten vorzunehmen. Bei dem international seit 1935 angenommenen Standardpräparat von ABEL entspricht 1 mg 22 internationale Einheiten, d. h. 1 Einh. = 0,045 mg.

In den Handel kommt das Insulin in kleinen, mit luftdicht abschließender Gummikappe versehenen Fläschchen von 5 ccm in 3 Stärken zu 100, 200 und 300 Einh. pro 5 ccm, so daß das einfache Insulin 20, das doppelte 40, das dreifache Insulin 60 Einh. im Kubikzentimeter enthält. Die Entnahme erfolgt mit genau geeichter, sorgfältig gereinigter oder ausgekochter Spritze von 1—2 ccm durch die mit Alkohol oder Äther abgeriebene Gummikappe hindurch, indem vorher zur Erleichterung des Ansaugens die gleiche Menge Luft in die Flasche eingespritzt wird.

Bei den gewöhnlichen subcutanen Injektionen sind verschiedene Kleinigkeiten zu beachten, einmal eine gründliche Desinfektion der Haut, eine sehr feine Nadel, ein nicht zu tiefes Einstechen und ein ständiger Wechsel der Injektionsstellen. Außer Kopf, Brustwarzen und Genitalien kommen fast alle Stellen in Betracht. Bevorzugt werden Gesäß, Beine und Oberarme, Brust und Bauch.

Leider kommt auch heute noch für die Applikation des Insulins nur der parenterale Weg in Betracht, subcutan als Regel, intramuskulär oder intravenös (im Koma).

Alle Versuche einer oralen, sublingualen, vaginalen, nasalen, konjunktivalen Einverleibung sind bisher wegen ihrer Unzuverlässigkeit gescheitert. Insbesondere gilt das für die immer wieder versuchte orale Anwendung. Weder Zusätze von Alkohol, Gallensäuren, Saponin usw. haben das Insulin vor der Zerstörung durch die proteolytischen Fermente von Pankreas und Darm bewahren können. Auch die sog. FORNETSchen Insulinpillen haben versagt.

Ein erfreulicher Fortschritt ist allerdings seit kurzem zu verzeichnen. LASCH und SCHÖNBRUNNER gelang es, Insulin durch Zusatz von Kongorot, Trypanrot und anderen zur Anode wandernden Farbstoffen gegen Pepsin, und durch Malachitgrün und Rhodanin, die zur Kathode gehen, gegen Trypsin fermentfest zu machen und die Resorption durch kleine Zugaben von Saponin zu erleichtern. Wegen der schlechten und unvollständigen Resorbierbarkeit müssen die doppelten oder dreifachen Mengen der parenteralen Dosis gegeben werden. Die Resultate

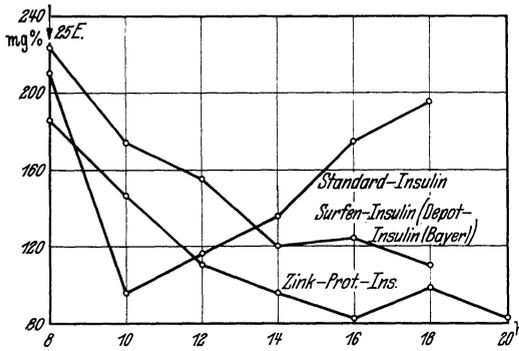


Abb. 11. Vergleichende Wirkung von Altinsulin und Depotpräparaten auf das Nichteinflußinsulin (STRIECK).

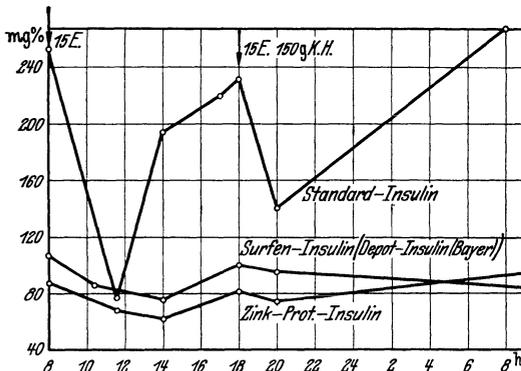


Abb. 12. Vergleichende Wirkung von Standardinsulin und Depotpräparaten auf die Blutzuckercurve bei Aufnahme von 150 g Kh.

sind zum Teil verblüffend. So konnte in einem Falle bei gleicher Standardkost die Zuckerausscheidung von 95 g auf 0, der Blutzucker von 220 auf 118 mg-% gesenkt werden, Werten, die nach Aussetzen des Präparates rasch wieder anstiegen. Das spricht dafür, daß das Problem theoretisch schon weitgehend gelöst ist, wenn auch natürlich die Untersuchungen noch auf eine viel breitere Basis gestellt und eine Fülle von Einzelfragen noch offen sind. LASCH hat die aussichtsreichen Untersuchungen an unserer Klinik fortgesetzt, leider haben sie durch den Krieg eine Unterbrechung erfahren. Daß mit der Herstellung wirklich brauchbarer zuverlässiger und auch auf die Dauer unschädlicher oraler Präparate das Ideal und damit der Schlußstein der Insulintherapie erreicht würde, kann wohl keinem Zweifel unterliegen; aber leider sind wir noch nicht so weit.

Die Insulinmenge ist in jedem Fall auszuprobieren. Feste Beziehungen etwa zum Harnzucker gibt es nicht. Auch die früher oft angegebene Relation 1 Einh. pro 1—2 g Harnzucker trifft nur für eine gewisse mittlere Breite der Norm zu.

Näheres darüber S. 574. Für die Injektionszeit ist maßgebend die Beziehung zur folgenden Nahrungsaufnahme. Diese soll annähernd vor oder in das Maximum der Blutzuckersenkung hinein erfolgen. Bei den alten Standardinsulinen liegt dieser Zeitpunkt zwischen $\frac{1}{2}$ —1 Stunde, doch gibt es hier sehr viele individuelle Variationen, die im Einzelfalle zu prüfen sind. Für die Depotpräparate liegen die Minima zwischen 4 und 24 Stunden meist bei 12—15 Stunden. Die Wirkung kann unter Umständen über 48 Stunden sich erstrecken. Hier muß erst recht, am besten an der Hand von Blutzuckerkurven, der günstigste Zeitpunkt ausprobiert werden. Bei dem verzögerten Verlauf der Kurve fällt eine Verschiebung von 1—2 Stunden meist nicht ins Gewicht.

Die prinzipiell verschiedene Wirkung des alten Standardinsulins und von 2 neuen Depotpräparaten ergibt sich aus den Abb. 11 und 12, von denen die eine im nüchternen Zustand, die 2. nach Nahrungszufuhr (150 g Kh) gewonnen wurde.

Während die Standardinsulinkurven bei zweimaliger Injektion in jähen Schwankungen verlaufen und nach 24 Stunden wieder zum hohen Ausgangswert zurückkehren, verlaufen die Kurven der beiden Präparate mit verzögerter Wirkung flach. Die Wirkung setzt langsam ein, hält aber noch nach 24 Stunden in voller Stärke an. Die großen Vorteile der neuen Präparate sind so mit einem Blick zu übersehen. In beiden Fällen handelt es sich um die gleiche Menge Einheiten.

b) Indikationen der Insulintherapie.

Hinsichtlich der absoluten Anzeigen zur Insulindarreichung herrscht heute wohl im Prinzip Einigkeit. Sie liegen vor 1. im Koma; 2. in mittleren und schweren Fällen, wenn die diätetische Behandlung allein nicht zum Ziele führt; sei es, daß eine Ketonurie nicht zu beseitigen ist oder eine auch an Kohlehydraten ausreichende Ernährung zur Glykosurie oder Hyperglykämie oder beiden führt, 3. bei Komplikationen jeglicher Art, Infektionen und vor allem chirurgischen Leiden. Hinsichtlich der relativen Indikationen gehen die Meinungen weit auseinander. Die Extreme sind der strenge Standpunkt des British medical Research Council sowie von v. NOORDEN, LICHTWITZ, ACHARD, RATHERY usw., die nur die absoluten Anzeigen gelten lassen und die Ansicht STAUBS, der jeden Diabetiker insulinieren möchte. Selbst prophylaktische Kuren bei gefährdeten Kranken sind vereinzelt zur Schonung des Pankreas und Hebung seiner Leistung empfohlen worden.

C. v. NOORDEN steht auch heute noch auf dem Standpunkt, wenn irgend möglich Insulin zu vermeiden, während andererseits Befürworter sehr kh-reicher Regime selbst vor sehr großen Dosen nicht zurückschrecken. Mir scheinen die Vorteile des Insulins in leichten Fällen so wenig erwiesen und die Nachteile und Gefahren soviel schwerwiegender, daß ich im allgemeinen nur die strengen Indikationen gelten lassen möchte. Die 1. Indikation ist völlig unbestritten. Die 2. Indikation läßt natürlich einen sehr breiten Spielraum für verschiedene Ansichten, da die Frage nach dem Kh-Bedarf im Einzelfalle sehr verschieden beantwortet werden kann. Wer für seine Kranken 150—200 g verlangt wird eher zur Insulinspritze greifen müssen als derjenige, der sich mit 100—140 g begnügt. Wer auf eine völlige Normalisierung des Kh-Stoffwechsels keinen besonderen Wert legt (vgl. die sog. neue Schule), der wird mit dem Insulin zurückhaltender sein können.

Auch hinsichtlich der 3. Indikation ist die Beurteilung nicht ganz einheitlich. Soll man bei jeder, auch der kleinsten und an sich harmlosesten Komplikation wie Dermatitis, kleine Wunden usw. Insulin geben, auch dann, wenn die diätetische Behandlung allein mit guter Toleranz den Kh-Stoffwechsel in Ordnung hält oder nicht?

Ich bekenne mich im allgemeinen zu dem 2. Standpunkt, sofern eine dauernde Überwachung der Kranken garantiert und Verschlimmerung der Komplikationen oder des Hinzutretens von neuen sehr unwahrscheinlich ist.

c) Die Durchführung der Insulinbehandlung.

Es ist selbstverständlich, daß den jähen Gefahren der Zuckerkrankheit ganz anders begegnet werden muß als wenn es sich um eine allmähliche Regulierung des Stoffwechsels eines nicht von unmittelbarer Todesgefahr bedrohten Kranken handelt. Auch die Brauchbarkeit der verschiedenen Insulinpräparate ist hier ganz verschieden.

α) Die Insulinbehandlung des Coma diabeticum.

In diesen früher sicher zum Tode führenden schwersten Vergiftungszuständen erzielt die Insulintherapie ihre höchsten Triumphe und wirkt in der Regel lebens-

rettend. Für das Koma eignen sich zum mindesten für die ersten Stunden nur die alten Standardpräparate, da eine sofortige massive Wirkung erzielt werden soll. Die Wirkung der modernen Depotinsuline setzt zu langsam ein und kann unter Umständen zu spät kommen. Von einigen Autoren, wie z. B. von UMBER (Z), wird eine Kombinationsbehandlung mit beiden empfohlen. Ich rate davon ab, weil bei den zu Hypoglykämien neigenden Kranken die Dosierungsfrage bis zur Unmöglichkeit schwierig werden kann und zusammen mit dem Standardinsulin außerordentlich leicht sehr unerwünschte Hypoglykämien, ja Übergänge vom echten Koma zum hypoglykämischen Koma vorkommen können. Vorteile sind überhaupt nicht vorhanden, und Gefahren sollte man dann erst recht nicht in Kauf nehmen. Gegen Verwendung kleiner Dosen bis zu 20 Einh. Depotinsulin bestehen im allgemeinen keine Bedenken, aber sie spielen natürlich dann keine Rolle. Erst wenn das Koma beherrscht ist und die großen Dosen des Standardinsulins abgebaut werden können, kann langsam zum Depotinsulin übergegangen werden.

Die Voraussetzung zur Einleitung einer energischen Insulinbekämpfung des Komats ist der Nachweis, daß tatsächlich ein Coma diabeticum vorliegt. Nach unseren Erfahrungen kommen etwa 80% aller hypoglykämischen Komakranken unter der Diagnose echtes Koma in die Klinik, und nur eine segensreiche instinktive Hemmung hat den behandelnden Allgemeinarzt davor bewahrt, seinen Kranken die tödliche Insulineinspritzung zu geben. In den Katamnesen unserer Kranken konnten wir mindestens viermal feststellen, daß mit großer Wahrscheinlichkeit durch falsche Beurteilung und entsprechend falsche Maßnahmen die Kranken ihr Leben einbüßten. Wie man sich hier die nötige Gewißheit verschafft, ist S. 584 geschildert. Das *Ultimum refugium* sind intravenöse Zuckereinjektionen, die beim echten Koma bei nachfolgender Insulintherapie nicht schaden können, bei der Hypoglykämie aber sofort einen deutlichen Erfolg, somit eine Klärung der Situation *ex juvantibus* bringen.

Für die Insulindosierung beim echten Koma lassen sich keine allgemeingültigen Vorschriften geben, da Tiefe und Dauer sie maßgebend bestimmen. Je tiefer und länger der Zustand der Bewußtlosigkeit dauert, um so höher und häufiger müssen die Dosen genommen werden. Präkomatöse Zustände mit KUSSMAULScher Atmung, schwerer Prostration, aber noch einigermaßen klarem Bewußtsein erfordern geringere Mengen. Hier genügen meist für die erste Injektion 100 Einh., zur Hälfte subcutan, zur anderen Hälfte intravenös. Bei tiefer, schon einige Stunden bestehender Bewußtlosigkeit rate ich zu den doppelten Mengen. Der Arzt in der Allgemeinpraxis wird sich im häuslichen Milieu mit dieser ersten Versorgung der Kranken begnügen und diese dann in das nächste größere Krankenhaus mit guter Laboratoriumseinrichtung schicken. 2—3 Stunden stehen dafür zur Verfügung, in denen nichts versäumt wird, weil der Effekt der ersten Injektion abgewartet werden muß. Häufigkeit und Höhe der nächsten Injektionen kann einigermaßen zuverlässig nur bei ständiger Überwachung der Kranken, fortlaufender Urin- und Blutzuckerkontrolle, eventuell auch Alkalireservebestimmung bestimmt werden. Sollte die erste Dosierung noch keinen klaren Effekt aufweisen, so ist die Menge zu verdoppeln. Selbst vor Injektionen von 300—400 Einh. auf einmal darf man nicht zurückschrecken, denn es gelingt auf diese Weise noch Kranke zu retten, die sonst sicher verloren wären. Mir ist es daher unverständlich, wenn HYMANS v. D. BERGH (Z) in seiner Monographie schrieb, wenn 100 Einh. Insulin keinen Effekt hätten, wären die Kranken doch nicht mehr zu retten. Ich kann mir kaum vorstellen, daß er auch heute noch auf diesem resignierenden Standpunkt steht. Es ist stets zu bedenken, daß in solchen über Tod und Leben entscheidenden kritischen Stunden nichts mehr zu verlieren, sondern nur durch Insulin noch etwas zu

gewinnen ist. Es setzt dann der große Wettlauf zwischen Insulin und Tod ein. Mit zunehmender Tiefe und Länge des Komas nimmt, zumal wenn ein Infekt dazu die Auslösung bot, die Insulinresistenz zu, und nur durch ganz massive Mengen ist diese zu brechen. Wir verfügen über ein Dutzend von Beobachtungen, in denen weit über 1000 Einh. schließlich zum Erfolg führten.

Der in dieser Beziehung instruktivste Fall sei mitgeteilt (GRAFE, eingehende Schilderung mit Lit. bei FEHLNER).

55jähriger Landwirt, seit 10 Jahren zunehmend schwer diabetisch, seit 6 Jahren anfangs relativ gutartige linksseitige Lungentuberkulose, in den letzten Monaten frische Streuung rechts. In der Klinik schon seit Monaten periodisch behandelt, letzter Insulinbedarf 40 bis 60 Einh. bei etwa 100 g Kh. Am 29. I. 37 im Präkoma erneut eingewiesen, in den letzten Tagen vorher stürmischste, anscheinend nicht fieberhafte Gastroenteritis, infolgedessen weder Nahrungsaufnahme noch Insulin. Bei der Aufnahme Blutzucker unbestimmbar hoch (mindestens 1,5%), dann 1,365%. Über die weitere Entwicklung orientiert die folgende Abb. 13 mit den Angaben über Insulindosen und Blutzucker.

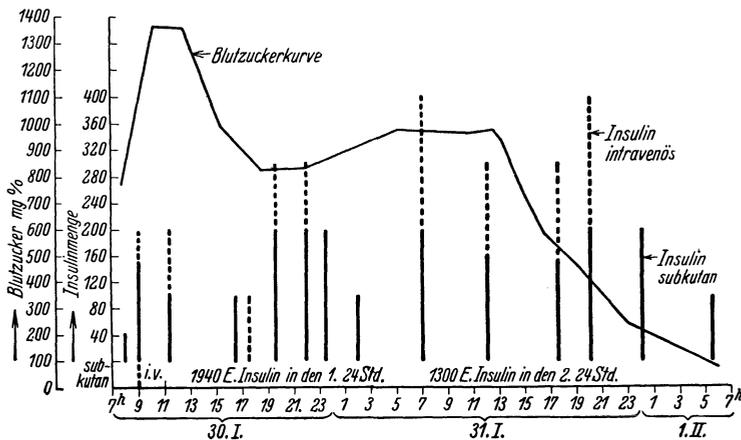


Abb. 13. Rettung eines Kranken aus schwerstem weitgehend insulinresistentem Koma durch 3240 Einheiten in 2 Tagen.

Trotz 1940 Einh. am 1. Tage kein Erfolg, im Gegenteil Übergang aus dem Präkoma zum echten Koma. Obwohl wir den Kranken aufgaben, setzten wir die massive Dosierung (1400 Einh. in 14 Stunden!) fort und hatten wider alle Erwartung die Freude, daß der Kranke am 3. Tage gerettet war.

Nach den Angaben in der Literatur (vgl. BRUGER) starben fast ausnahmslos alle Komakranken mit einem Blutzucker über 1,2%. Nur in einer Beobachtung von WILLER und WYER gelang es, einen allerdings auf Insulin gut reagierenden Kranken mit 1,85% Blutzucker noch zu retten.

Der geschilderte Fall ist der erste in der mir zugänglich gewordenen Weltliteratur, in dem es bei extrem hohem Blutzucker und anfänglich totaler Resistenz noch gelang, den Kranken zu retten. Es ist wohl kein Zweifel, daß das nur den enormen Insulindosen zu verdanken ist, wenn auch gewiß der glückliche Umstand dazukam, daß der verheerende gastroenteritische Infekt abklang.

WIENER mußte in einer kurz darauf erscheinenden Mitteilung sogar 3250 Einh. an einem Tage geben, um seinen Kranken noch aus dem Koma zu retten. Solche Beobachtungen zeigen, daß der Arzt nicht vor solchen ungeheuren Dosen zurückschrecken darf, um sonst sicher verlorene Menschenleben noch zu retten. Ich bin überzeugt, daß Hemmungen in dieser Beziehung bei Ärzten vielen Komatösen das Leben gekostet haben.

JOSLIN (Z) berechnet für die letzten großen Serien seiner Kranken etwa 200 Einh. im Durchschnitt in den ersten 24 Stunden. Der Abbau des Insulins

erfordert eine außerordentlich sorgfältige Überwachung von Blutzucker und Harnbefund. Je höher die Dosen waren, um so vorsichtiger muß man sein, um nicht gefährliche Hypoglykämien zu erzeugen. Wenn der Bann des Komas überhaupt gebrochen wird, so geschieht dies meist in den ersten 24 Stunden, seltener in 48 oder mehr Stunden. Glücklicherweise ist es selten, daß der Blutzucker dann jäh herabstürzt. Wir haben selbst nach vielen Hunderten von Einheiten nie ein anschließendes hypoglykämisches Koma erlebt.

Wichtig ist in dieser Beziehung, auch zu Ernährungszwecken den sehr hohen intravenösen Insulindosen Zucker beizufügen (20—50 ccm einer 20—50%igen Lösung).

Die Frage der Zuckerzufuhr beim Koma im allgemeinen ist auch heute noch umstritten, vor allem MINKOWSKI und PETRÉN waren dagegen. Neuerdings hat auch JOSLIN (Z) sich zu ihnen gesellt aus der Erwägung heraus, daß bei hohen Blutzuckerwerten genug Zucker im Körper zur Verfügung steht und dann der Zucker von außen eine Bürde sei. Die ganz überwiegende Mehrzahl der Kliniker, zu denen in letzter Zeit auch HIMSWORTH und BERTRAM (Z) gekommen sind, raten zu Zuckerzusätzen oder fordern sie. Wir verzichten nur bei sehr hohen Blutzuckerwerten über 0,5% darauf.

An fertigen Lösungen stehen Traubenzucker (Merck) oder Calorose (Chem. Werke Gustrow), ein Invertzuckerpräparat und für orale Darreichung der billige Maizenazucker zur Verfügung. Auf subcutane (in 6%iger Lösung) oder rectale Einverleibung kann fast immer verzichtet werden, es sei denn, daß besonders große Wasserverluste vorliegen, aber auch dann sind meist Kochsalzlösungen mehr am Platze.

Vor allem JOSLIN (Z) hält in fast jedem Falle, außer im letzten Stadium, in dem solche Prozeduren gefährlich sein können, Magenspülungen für dringend erforderlich, da der Magen oft große Flüssigkeitsmengen enthält, die durch Atonie der Magenmuskulatur und Pyloruskrampf zurückgehalten werden können. JOHN beschreibt einen Kranken, der bei beseitigtem Koma schwer cyanotisch zugrunde ging, weil, wie die Autopsie zeigte, der Mageninhalt in großen Mengen in den Respirationstractus regurgitiert war.

Da sehr zahlreiche Komatöse stark ausgetrocknet und oft auch an Salzen verarmt sind, werden häufig auch subcutane, eventuell auch intravenöse Injektionen von physiologischen NaCl- oder Normosallösungen ($\frac{1}{2}$ — $1\frac{1}{2}$ Liter) notwendig. Da die Resorption gewöhnlich langsam vor sich geht, sind Herzschädigungen nicht zu befürchten.

Alkalizufuhren sind heute in der Behandlung des Komas meist überflüssig, während sie früher das einzige Abwehrmittel der schweren diabetischen Acidose waren und in Mengen bis zu 100—300 g gegeben wurden. JOSLIN rät von Soda dringend ab, HARTMANN empfiehlt vor allem Natriumlactat. BECKER stellt die Indikation vor allem nach der Alkalireserve. Sinkt diese unter 10% CO₂-Bindungsvermögen, so gibt er 25—40 g Alkali. Neuerdings sind besonders aus theoretischen Gründen DIENST, KIENLE und STORTI (unter GROTE) auch warm für die Alkalibehandlung eingetreten. Wir sind in den letzten Jahren fast immer ohne Alkali ausgekommen, nur bei sehr starker Acidose geben wir vereinzelt 20—25 g Natr. citricum oder Natriumlactat, auf die intravenöse Therapie haben wir ganz verzichtet.

Je schwerer das Koma ist, um so stärker liegt auch der Kreislauf darnieder. Im letzten Weltkrieg starben die Diabetiker vielfach nicht im Koma, sondern im Kreislaufkollaps und das Versagen des Herzens und der Vasomotoren ist im diabetischen Koma wie bei allen Vergiftungen der letzte Akt des Trauerspiels (vgl. S. 538). Während JOSLIN, v. NEEBGARDT u. a. sich mit kleinen Dosen von Ephedrin, Campher, Cardiazol, Coffein oder Coramin begnügen, geben wir

ebenso wie UMBER (Z), BERTRAM (Z), WICHMANN u. a. stets mit den intravenösen Injektionen 0,2—0,4 mg Strophanthin. Damit wird nie Schaden angerichtet, wenn es auch gewiß richtig ist, daß, wie GROTE bemerkt, nur selten eine echte Herzinsuffizienz mit Stauungen vorliegt.

Gegen die im Koma meist vorhandene Nierenschädigung, die sich außer den typischen Zylindern klinisch meist nur in Rest-N-Erhöhungen zu erkennen gibt (vgl. S. 524), ist keine besondere Therapie zu richten, da diese Schädigungen durch die schwere Acidose bedingt sind und mit ihr zusammen verschwinden.

Schließlich sei von zusätzlichen Maßnahmen noch die Bluttransfusion erwähnt, deren Anwendung neuerdings selbst auf die schweren diabetischen Intoxikationen ausgedehnt wird (SHEPPE, PETERS, KYDD und EISENMAN). JOSLIN (Z) rät nur bei systolischen Blutdruckwerten unter 90 mm Hg dazu. Mir stehen keine Erfahrungen zu Gebote.

Hinsichtlich der Erfolge der modernen Komabehandlung sei auf S. 599 verwiesen.

β) Die Insulinbehandlung bei schweren, nicht durch Diät genügend zu beeinflussenden Formen.

Die rationellste Insulinmenge ist diejenige, welche das Defizit des Körpers bei einer ausreichenden Ernährung reichlich deckt.

Der Insulinbedarf des Körpers ist nach den verschiedenen Methoden bestimmt außerordentlich gering. Bestimmt man nach BANDOIN und Mitarbeitern beim gesunden Menschen die Grenzdosis, welche bei intravenöser Zufuhr gerade eben den Blutzucker herabsetzt, so erhält man Werte von 0,01—0,02 Einh. pro Kilogramm, d. h. für einen nüchternen Menschen von 60 kg etwa 9 Einh. Fast zur gleichen Zahl (7,8) kommt HOLM, wenn er die beim pankreaslosen Hunde durch Dauerinfusionen kleiner Mengen festgestellten Zahlen auf den Menschen von 60 kg umrechnet. Bei Nahrungsaufnahme steigen sie gewaltig an, und zwar nach HOLM auf 48 Einh., wenn der gesamte Calorienbedarf durch Kohlehydrate gedeckt wird.

Man sollte denken, damit die Anhaltspunkte für die maximal notwendige Menge bei Zuckerkranken zu haben. Die ärztliche Erfahrung zeigt aber, daß bei Diabetikern die Zahlen manchmal um ein Vielfaches höher liegen, auch außerhalb des Komas. Diese sind abhängig von dem unbekanntem Faktor der Eigenproduktion an Insulin, der Kohlehydratzufuhr und der Ansprechbarkeit des Körpers auf Insulin, die außerordentlich verschieden sein kann, vielleicht sogar für endogene und exogene Zufuhr. Dazu kommt die Art der Darreichung. Es ist klar, daß Dauerinfusionen oder Verteilung auf viele kleine Dosen ökonomischer arbeiten als ein- oder mehrfache größere Mengen, wie sie praktisch allein für die Kranken in Betracht kommen.

Das Ziel ist eine völlige Normalisierung des Kh-Haushaltes und damit auch des Befindens und wenn möglich auch der Leistungsfähigkeit. GRAHAM hat behauptet, daß in seltenen Fällen eine Herunterdrückung des Blutzuckers auf normale Werte zu schlechtem Allgemeinbefinden, Kopfschmerzen, Energielosigkeit und Depressionszuständen führen kann, die mit einer Erhöhung des Blutzuckers durch Verminderung der Insulinmenge (Protaminzink) wieder verschwinden. Solche Beobachtungen sind mir völlig unbekannt, und der Verdacht liegt bei diesen Angaben nahe, daß doch hier ganz leichte Hypoglykämien vorgelegen haben. Sollte aber tatsächlich eine Normalisierung der Stoffwechsellage einmal mit Beschwerden nicht hypoglykämischer Natur verbunden sein, so ist selbstverständlich die Dosierung so zu wählen, daß derartige Störungen verschwinden. Ebenso wird man mit JOSLIN (Z), UMBER (Z) u. a. ganz geringe

Zuckerausscheidungen von wenigen Gramm bestehen lassen, wenn unverhältnismäßig hohe Insulindosen bei starker Neigung zu Hypoglykämien vorliegen. Als am hartnäckigsten erweist sich manchmal vor allem bei älteren Leuten sowie Kranken mit Nieren- oder Gefäßstörungen oder Blutdrucksteigerungen die Hyperglykämie. Hier liegt die Nierenschwelle aus immer noch nicht genügend geklärten Gründen (vgl. S. 525) auffallend hoch, so daß selbst bei Blutzuckerwerten von 0,3% und darüber kein Zucker ausgeschieden wird. Wie soll hier verfahren werden? Hier ist zunächst festzustellen, ob eine Insulinresistenz vorliegt. In diesem Falle (vgl. S. 589) ist, wie vor allem FALTA (Z) immer wieder betont hat, die Kh-Zufuhr zu erhöhen. Manchmal sind die hohen Nüchternwerte kompensatorische Steigerung auf vorausgehende zu starke Senkungen, was durch Verfolgung der Blutzuckerkurven während 24 Stunden (auch in der Nacht) meist aufgedeckt werden kann. Führt auch das nicht zum Ziele, so muß entschieden werden, ob überhaupt und um den Preis welcher Dosen die Regularisierung auch des Blutzuckers zu erzielen ist. Sollten dazu größere Mengen wie 50 Einh. mehr, als es zur Erreichung eines normalen Harnbefundes erforderlich ist, notwendig sein, so muß auf die Erzielung auch eines normalen Blutzuckers verzichtet werden. Für die Bemessung der im Einzelfalle notwendigen bzw. wünschenswerten Kh-Zufuhr gelten die S. 544 auseinandergesetzten Gesichtspunkte. Zu diesen sind jetzt im Kriege bei uns in Deutschland leider noch neue Erwägungen kriegswirtschaftlicher und ernährungstechnischer Natur getreten. Der Diabetiker in Deutschland ist zur Zeit wegen ungenügender Versorgung mit Eiweiß und Fett manchmal nicht in der Lage, die diätetischen Möglichkeiten der Behandlung auszuschöpfen und mit den zweckmäßigsten Kh-Mengen sich zu begnügen, da sonst sein Calorienbedarf oft einfach nicht gedeckt werden kann. Wir sind daher gezwungen, manchmal den Kh-Gehalt der Standardkost auf $2\frac{1}{2}$ —3 g pro Kilogramm Sollgewicht heraufzusetzen, d. h. 150—200 g und mehr. Es ist klar, daß damit viele Diabetiker, die früher kein Insulin notwendig hatten, nun dazu greifen müssen und andere ihre früheren Dosen erhöhen müssen. Nach unseren Erfahrungen sind heute etwa 40% der Diabetiker iusulinbedürftig geworden.

Für die Insulindosierung gibt es kein Schema. Ursprünglich hat man versucht, dafür die Menge des im Harn ausgeschiedenen Zuckers zugrunde zu legen. Daß die verschiedenen Autoren (z. B. JOSLIN (Z), LICHTWITZ (Z), THANNHAUSER, STAUB u. a.) dabei zu verschiedenen Mittelzahlen wie pro 1—6 g Zucker eine Insulineinheit kommen, zeigt schon die Unzuverlässigkeit einer solchen Berechnungsart. Je nach Insulinempfindlichkeit oder Resistenz streuen die Zahlen im Einzelfalle so ungeheuer, vor allem nach unten, daß zumal in den ersten Tagen der Behandlung von zahlenmäßigen Beziehungen zwischen Harnzuckerwerten und Insulinbedarf nicht die Rede sein kann. Nicht einmal als ein erster Anhaltspunkt kann die Zuckermenge gewertet werden.

Vor allem FALTA (Z) und seine Mitarbeiter haben der Insulinempfindlichkeit und dem Glucoseäquivalent viele Untersuchungen gewidmet. Die erstere läßt sich recht gut nach dem RADOSLAVSchen Versuche (unter FALTA) bestimmen, in dem beim nüchternen Kranken die Wirkung einer bestimmten Insulinmenge (meist werden 14 Einh. abgegeben) auf den Blutzucker in kleinen Intervallen während 4—5 Stunden verfolgt wird. Unter Glucoseäquivalent versteht FALTA die Menge Zucker, welche durch 1 Einh. Insulin zum Verschwinden gebracht wird. Am besten wird dabei von einer Standardkost ausgegangen. Weniger genau ist der sog. Auslaßversuch von FALTA, bei dem die nach Fortlassen des Insulins im Harn auftretende Zuckermenge bei gleicher Kost bestimmt wird. Das Glucoseäquivalent und damit die Insulinempfindlichkeit schwankt in den weiten Grenzen von etwa 5,0 und 0,14 oder gar 0, im letzteren Falle würde eine völlige Insulinresistenz vorliegen (vgl. S. 589).

Für praktische Zwecke genügt es, in jedem einzelnen Falle den Insulinbedarf auszuprobieren. Er wächst glücklicherweise nicht parallel mit der Kh-Zufuhr, sondern meist in geringerem Maße, so daß die zweiten 100 g Kh oft nur die Hälfte oder weniger wie die ersten 100 g Kh erfordern.

Wann ist Insulin zu geben? Wann überhaupt und in welchem Zeitpunkt? Und welches Präparat? Es wäre falsch, jedem Diabetiker schematisch von vornherein Insulin zu geben. Vor allem gilt das für frische Fälle, die noch keine sachgemäße oder überhaupt noch keine Behandlung erfahren haben.

Falls nicht von vornherein eine schwere Acidose vorliegt, bei der entweder sofort Insulin nötig ist, oder ein langsamer Abbau der vorher sehr großen Kh-Mengen notwendig erscheint, wird am ersten Tag die Standardkost mit je 2 g Kh und Eiweiß mit etwa 1000—1200 Calorien gegeben. Hielt sich an den Vortagen die Kh-Zufuhr in mäßigen Grenzen, so kann gleich zu Gemüsetagen übergegangen werden. Sind Glykosurie und Ketonkörperausscheidung gering und geht der Blutzucker nicht über 0,25% hinaus, so wird die Standardkost noch einen 2. Tag gegeben. Liegt die Zuckerausscheidung unter 50 g, der Blutzucker unter 0,2% und besteht keine oder nur eine geringfügige Acidose, so ist durch einleitende Gemüsetage zunächst zu versuchen, allein auf diätetischem Wege voranzukommen (vgl. S. 543). Führen 2 Gemüsetage nicht zum Ziele, so ist die Insulinbehandlung am Platze. Diese Gemüsetage führen stets zu einer Entlastung des Kh-Haushaltes. Wird an den Gemüsetagen der Harn zucker- und ketonfrei und sinkt der Blutzucker ab, so sind 2 Wege möglich. Der erste ist der eines allmählichen Aufbaues der Kost und Toleranzfeststellung durch tägliche Zulagen von 30 g Kh in Form von Brot oder Kartoffeln bei zunächst noch reduziertem Caloriengehalt auf etwa $\frac{2}{3}$ des Bedarfes. In den schweren, d. h. insulinbedürftigen Fällen wird sich dann sehr bald herausstellen, daß die Toleranzgrenze unter der für den Kranken wünschenswerten Kh-Zufuhr liegt. Dieser Weg empfiehlt sich im allgemeinen nur für die Krankenhausbehandlung. Sein Vorteil ist, daß durch gründliche Ausschöpfung aller diätetischen Möglichkeiten in manchen Fällen Insulin vermieden werden kann, was bei kleinem Bedarf und Kranken, die sich gegen die Spritzenbehandlung sehr wehren und lieber verminderte Kh-Zufuhren in Kauf nehmen, von Vorteil sein kann. Einfacher und rascher ergibt sich die Entscheidung über die Insulinbedürftigkeit, wenn sofort nach den Gemüsetagen die Standardkost mit auf $\frac{2}{3}$ herabgesetzten Calorien gegeben wird. JOSLIN empfiehlt neuerdings diesen Weg für jeden frischentdeckten Fall von Diabetes, indem er eine Testkost von 100—150 g Kh, 50—60 g Eiweiß, 60—80 g Fett und etwa 20 Calorien pro Kilogramm darreicht. Kommt es zur Zucker- und Ketonausscheidung und ist der Blutzucker erhöht, so ist die Notwendigkeit für Insulin gegeben.

Die nächste Frage betrifft die Wahl des Präparates. Soll das gewöhnliche (Standardinsulin) oder eines der modernen Depotpräparate gegeben werden, eventuell eine Kombination der beiden?

Es kann heute keinem Zweifel unterliegen, daß im Prinzip und als Regel die Depotpräparate vorzuziehen sind. Der kaum noch übersehbare Strom von Arbeiten aus allen Ländern der Welt (Lit. bis 1939 bei STRECK) zeigt das nahezu völlig übereinstimmend. Über ganz vereinzelte abweichende Beobachtungen wie z. B. von RALLI und Mitarbeitern kann, zumal es sich nur um wenige Kranke handelt, ruhig zur Tagesordnung übergegangen werden.

Ein Blick auf Tabelle 17 mit den Ergebnissen von vergleichenden Beobachtungen an 48 Kranken sehr schwerer Art unserer Klinik (vgl. STRECK) zeigt die große Überlegenheit der Depotpräparate gegenüber den alten Präparaten auf der ganzen Linie.

Bei einer Herabsetzung der Insulindosis um 14% wurde der Blutzucker um 34% gebessert und damit vollkommen normalisiert, die Glykosurie um 78%,

Tabelle 17. Erfolge der Umstellungsbehandlung von Standardinsulin auf Depotinsulin.

Zahl (der Behandelten 48)	Nüchtern Blutzucker (Mittel) mg %	Harnzucker (Mittel) g	Kh der Nahrung (Mittel)	Insulin-E Standard bzw. Protamin- zink (Mittel)	Zahl der Injektionen
Vor Umstellung . .	158	0,9	102	46,9 E	2,1
Nach Umstellung . .	104	0,2	144	40,2 E	1,2
Differenz (\pm %) . .	— 34%	— 78%	+ 42%	— 14%	— 43%

die Zahl der Injektionen um 43% und das bei einer um 42% höheren Kh-Zufuhr. In unserem günstigsten Falle erwies sich Protaminzinkinsulin um das 4fache dem Standardinsulin überlegen, indem bei der Hälfte des Depotpräparates die doppelte Kh-Menge toleriert wurde.

Bei so entschiedenen Vorteilen sollte jeder insulinbedürftige Kranke von vornherein der Depotpräparatbehandlung zugeführt werden. Bei richtiger Einstellung wird man dabei kaum je gezwungen sein, auf das Standardpräparat zurückzugreifen.

Eine andere Frage ist die, ob es ratsam ist, Kranke, die jahrelang mit dem alten Präparat genau eingestellt und damit glänzend gefahren sind, umzustellen. Für mittelschwere Fälle mit einer einzigen Insulinzufuhr von höchstens 50 Einh. bei einer Toleranz von mindestens 100 g Kh scheint mir das nicht notwendig, wird auch von vielen Kranken abgelehnt, zumal eine erneute klinische Behandlung damit verknüpft ist. Bei schweren Fällen rate ich durchaus dazu, zumal wenn Aussicht besteht, 2 oder 3 Injektionen durch eine zu ersetzen. Da heute viele Kranke eine höhere Kh-Zufuhr nötig haben, so wird oft eine Neueinstellung notwendig sein.

Einer Sonderbesprechung bedürfen die nicht sehr zahlreichen Kranken, bei denen eine Kombination von altem und neuem Präparat sich am vorteilhaftesten erweist.

Die Verwendung von Standardinsulin. Das Altinsulin bietet gegenüber den neuen Depotpräparaten 2 Vorteile. Die Wirkung ist leichter zu übersehen und die Ausprobierung der richtigen Menge und der richtigen Zeit läßt sich zur Not auch im häuslichen Milieu durchführen, während bei den Depotpräparaten mit ihrer verzögerten Wirkung dies nicht ratsam ist.

Sobald sich die Notwendigkeit der Insulindarreichung erwiesen hat, wird am besten mit 20 Einh. subcutaner Injektionen begonnen, und zwar morgens etwa $\frac{1}{2}$ Stunde vor der Haupt-Kh-Mahlzeit. Bei sehr rasch absinkendem Blutzucker und Neigung zu Hypoglykämie muß diese Zeit manchmal auf 15—20 Minuten verkürzt werden, bei langsam eintretender Wirkung auf 1 Stunde oder vereinzelt noch länger ausgedehnt werden. Die optimale Zeit ist diejenige, in der das Maximum der Insulinwirkung mit dem Höhepunkt der Kh-Resorption zusammenfällt. Durch fortlaufende Blutzuckerbestimmungen ist das ziemlich exakt festzustellen. Im allgemeinen genügt aber die Urinkontrolle. Da die Wirkung des Altinsulins nach einigen Stunden abgeklungen ist, sind die Kohlehydrate so zu verteilen, daß auf das Frühstück etwa die Hälfte der Haupt-Kh-Träger (Brot usw.) entfällt, etwa $\frac{1}{4}$ auf das Mittagessen, der Rest auf Spätnachmittag oder Abend. Obstzulagen sind am zweckmäßigsten am Vormittag (2. Frühstück) und unmittelbar vor der Nachtruhe.

Bei konstant gehaltener Kost ist die Insulinmenge um je 10 Einh. täglich oder nach 2 Tagen so lange zu steigern, bis der Harn dauernd zucker- und ketonfrei ist und der Blutzucker wieder normale oder nur geringfügig gesteigerte Werte (bis etwa 0,15%) aufweist. Bei schweren Fällen wird sich herausstellen, daß noch der Nachturin Zucker enthält, und es ergibt sich die Notwendigkeit,

vor dem Abendessen eine zweite, meist kleinere Insulininjektion vorzunehmen, je nach dem Ergebnis der Urineinzelportionen wird unter Umständen sogar eine 3. Injektion vor dem Mittagessen einzuschieben sein. Heute wird das allerdings nur noch selten vorkommen, da solche Kranke im Prinzip mit Depotpräparaten, in denen für die Dauerbehandlung nur sehr selten mehr wie 2 Injektionen nötig sind, behandelt werden sollten.

Manchmal sind die letzten Reste von Zucker nur um den Preis einer sehr großen Steigerung der Insulindosen zum Verschwinden zu bringen. In solchen Fällen ist zu überlegen, ob man auf die völlige Regularisierung verzichten oder die sehr hohen Dosen beibehalten soll. Bei Neigung zu Hypoglykämie kommt das letztere nicht in Betracht, weil die Nachteile viel größer sind wie die Vorteile, aber auch sonst sollte man zur Beseitigung der letzten kleinen Zuckermengen nicht über 50—80 Einh. hinausgehen.

Ähnliche Erwägungen gelten hinsichtlich des Blutzuckers, auch er kann sich bei bereits zuckerfreiem Harn als sehr hartnäckig erweisen, besonders bei Arteriosklerotikern, Hypertonikern und Nierenkranken. Manchmal gelingt es selbst bei sehr großen Mengen überhaupt nicht, die Werte normal oder annähernd zu gestalten.

Auch hier muß man dann manchmal resignieren und Kompromisse schließen durch Ausprobierung nicht allzu großer Mengen Insulin zur Erzielung eines noch einigermaßen erträglichen Wertes unter 0,2%.

Eine bestehende Acidose ist in jedem Fall zu beseitigen, was auch immer gelingt. Dabei soll zunächst der Kh-Gehalt der Kost gesteigert werden, denn es kommt vereinzelt vor, daß selbst bei 120 g Kh und 50 Einh. Insulin noch kleine Acetonausscheidungen bestehenbleiben, die erst bei 150 g Kh verschwinden. Eine dann manchmal wieder erneut eintretende Glykosurie muß durch Steigerung der Insulinmenge neu kompensiert werden.

So handelt es sich bei der ganzen Insulintherapie zunächst um ein dauerndes Herumprobieren, das unter Umständen jeden Tag neue Maßnahmen erfordert und der Arzt kommt sich vor wie ein Artillerist, der sich auf ein oft wanderndes Ziel mit seiner wirksamen Waffe einschließen muß.

Die Einstellung ist erst dann abgeschlossen, wenn einige Tage hindurch bei einer auch für den jeweiligen Beruf voll ausreichende Kost eine volle oder möglichst weitgehende Normalisierung des Stoffwechsels und des Befindens eingetreten ist. Meist sind dazu 10—20 Tage notwendig. Ein besonderes Augenmerk ist dabei auf den Einfluß der Muskeltätigkeit zu richten, da diese (vgl. S. 455) sehr oft hypoglykämisch wirkt und so einen Insulineffekt unheilvoll verstärken kann. Durch anstrengende, aber nicht erschöpfende Spaziergänge kann darüber meist ein Urteil gewonnen werden, und eine eventuelle Korrektur in der Insulinmenge vorgenommen werden.

Leider ist der Insulinbedarf auch sonst keine konstante Größe. Besonders bei vegetativ sehr labilen Menschen, vor allem Kindern und Frauen, kann er erheblich schwanken. Die Periode, seelische Erregungen besonders depressiver Art, und vor allem Infekte stellen an den Inselapparat entweder vermehrte Anforderungen oder setzen seine Produktion herab. Es ist eine bekannte Tatsache, daß oft bei ganz zuverlässigen, genau eingestellten Zuckerkranken an Sonntagen mit emotionell wirkenden Besuchern plötzlich wieder kleine Zuckerausscheidungen vorübergehend auftreten. Am stärksten können interkurrente Infekte mit hohem Fieber (Erkältungen, Anginen usw.) so wirken, doch kann in leichten Fällen, offenbar unter dem Einfluß des vermehrten Kh-Bedarfes auch das Gegenteil eintreten, nämlich eine plötzliche Toleranzverbesserung, meist nur vorübergehender Art. Sehr selten kommt es dabei zu Hypoglykämien.

Auf die deletären Wirkungen sehr schwerer Infektionen wie Sepsis, Pneumonie und Tuberkulose wird später noch einzugehen sein.

Häufiger wird es — und zwar als eine günstige Entwicklung — vorkommen, daß, sei es noch im Krankenhaus oder erst zu Hause, bei genau eingehaltener Diät und Insulinzufuhr auf einmal leichte Hypoglykämien auftreten als Zeichen einer Toleranzverbesserung. Besonders ist das dann der Fall, wenn ein Infekt oder eine chirurgische Komplikation in ihren Wirkungen auf die Bauchspeicheldrüse erst sehr spät oder allmählich abklingen.

Man steht dann vor der Frage, entweder die Kh-Zufuhr zu erhöhen oder das Insulin abzubauen. Bei kleinen Dosen, die eventuell dann allmählich ganz fortfallen können, ist letzteres vorzuziehen. Im übrigen kann man die Entscheidung meist dem Kranken überlassen, der gewöhnlich rasch weiß, woran ihm mehr liegt.

Die Behandlung mit Depotpräparaten. Wenn die Grundzüge der Verwendung der Depotinsuline auch die gleichen sind wie bei der Behandlung mit dem Altinsulin, so ergeben sich doch durch die langsam einsetzende und langsam abklingende Wirkung besondere Gesichtspunkte für die Verwendung. Das wichtigste ist der langsamere Eintritt des Erfolges. Da Nachwirkungen bis zu 48 Stunden sich hinziehen können, so ist im allgemeinen eine Einstellung auf eine bestimmte Menge erst nach 2—3 Tagen möglich. Es ist daher zwecklos und irreführend, etwa täglich die Insulinmenge zu ändern. Es können sich dabei, vor allem, wenn zu rasch mit den Dosen in die Höhe gegangen wird, unerfreuliche Summationswirkungen in Gestalt schwerer und hartnäckiger Hypoglykämien einstellen.

Der Zeitpunkt der Injektion hängt im wesentlichen von der Gestaltung der Blutzuckerkurve ab, vor allem der Raschheit des Absinkens, der Tiefe und Dauer der Senkung und dem Tempo des Wiederanstieges. Alle diese Faktoren sind individuell ungeheuer verschieden und im voraus nicht zu berechnen. Jeder Kranke hat da eine für ihn eigentümliche Kurve, die bei ihm aber im allgemeinen immer wieder in gleicher Weise verläuft.

Die Entscheidung darüber, ob morgens oder abends injiziert werden soll, hängt im wesentlichen davon ab, ebenso die Verteilung der Kohlehydrate. Bei langsam eintretendem Tiefpunkt der Wirkung empfehle ich die abendlichen bzw. spätnachmittäglichen Injektionen und eine Verteilung der Kohlehydrate wie beim gewöhnlichen Insulin. Verläuft die Wirkungskurve des Blutzuckers etwas steiler abwärts, so soll die Injektion morgens früh erfolgen und die Kohlehydrate sollen ansteigend mit einem Maximum um Mittag und Nachmittag verteilt werden.

Alle diese Verhältnisse müssen im Einzelfall ausprobiert werden, Gründe, welche die Behandlung zweifellos komplizierter und schwieriger machen, so daß in der Regel die Einstellung im Krankenhaus vorgenommen werden muß.

Die Indikationen sind, abgesehen vom Koma, im wesentlichen die gleichen wie beim Altinsulin. Es wird zweckmäßig mit kleineren Dosen (10—15 Einh.) begonnen, und diese sollen, wenn nötig, langsamer und in größeren Intervallen gesteigert werden. In mittelschweren Fällen und bei sehr flach verlaufender Wirkungskurve wird man gewöhnlich mit einer Injektion auskommen. In sehr schweren Fällen, bei steilerem Kurvenverlauf und Neigung zu Hypoglykämien findet die einmalige Dosierung ihre Grenzen und es treten in späteren Urinportionen wieder neue Zuckermengen auf. Dann ist eine 2. Injektion nicht zu umgehen. Sich prinzipiell auf den Standpunkt zu stellen, nur einmal zu injizieren, wie manche amerikanische Autoren es wollen, halte ich für verfehlt. Nur in ganz seltenen Fällen und auch hier fast nur zu Anfang der Einstellung, kann sogar

mittags eine 3. Injektion erforderlich sein. Ich kenne aber kaum einen Kranken, bei dem das auf die Dauer notwendig gewesen wäre.

Für das häusliche Niveau rate ich dringend davon ab, da die Hypoglykämiegefahren zu groß sind. Lieber sollte man dann mit JOSLIN und UMBER kleine Zuckerausscheidungen von etwa 10 g bestehen lassen, weil sie das geringere Übel sind.

Da die Depotpräparate eine verzögerte Wirkung haben, liegen auch die Dosen im allgemeinen niedriger wie beim Altinsulin. Deshalb wird man bei der Einzeldosis auch nur selten über 50 Einh. hinauszugehen brauchen.

Wie sich die Behandlung in einem Einzelfalle gestaltet und welchen Erfolg sie hat, zeigt beispielhaft Abb. 14, entnommen einer Beobachtung unserer Klinik von F. STRIECK.

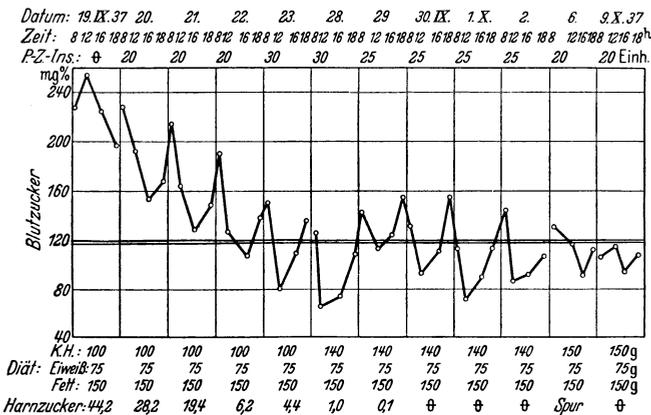


Abb. 14. Beispiel für die Durchführung der Depotinsulinbehandlung.

Sie enthält alle zur Beurteilung notwendigen Angaben. Das Hauptaugenmerk ist dabei auf den Blutzucker gerichtet, der stets 4mal täglich bei der angegebenen Kost bestimmt wurde. Er sinkt nicht rasch, sondern progressiv von Tag zu Tag ab auf zuletzt vollkommen normale Werte, selbst bei einer Nahrungsaufnahme von 150 g Kh. Während bei stets konstant gehaltenem Gehalt der Kost an Eiweiß und Fett von 100 g Kh am 1. Tage noch 44,2 g Zucker mit 220 mg-% Blutzucker ausgeschieden wurden, war bereits nach 11 Tagen Protaminzinkinsulin (zuletzt 20 Einh.) bei 150 g Kh-Zufuhr der Kh-Stoffwechsel vollkommen kompensiert, die Toleranz hatte sich aufs 3fache erhöht, ohne daß es zu Nebenerscheinungen gekommen wäre.

Selbstverständlich gestaltet sich die Einstellung nicht immer so einfach, glatt und rasch wie in dem angeführten Falle.

In manchen Fällen — in dem großen Material von JOSLIN sind es merkwürdigerweise sogar rund 50% — wird man zweckmäßig Alt- und Depotinsulin miteinander kombinieren. Es sind das gewöhnlich solche Kranke mit einer flachen, aber nicht sehr lang anhaltenden Senkung der Blutzuckerkurve und Neigung zu erhöhten Werten morgens. In diesen Fällen kommt es in der Regel zu Zuckerausscheidungen in den ersten Stunden nach dem Frühstück. Diese lassen sich beseitigen durch eine Mischspritze, die eine kleinere Menge von Altinsulin und eine meist größere von Depotinsulin enthält. Auf diese Weise lassen sich oft 2 Injektionen vermeiden. Allerdings gelingt das nicht in allen Fällen.

γ) Die Insulinbehandlung bei Komplikationen und Begleitkrankheiten.

Bei den Komplikationen muß ganz besonders als Grundsatz festgehalten werden, daß eine völlige Normalisierung des Kh-Stoffwechsels anzustreben ist, d. h. auch der Blutzucker muß normal gehalten werden. Für mich unterliegt es keinem Zweifel, daß für den Zuckerkranken die Hyperglykämie viel gefährlicher ist wie die Glykosurie. Der ausgeschiedene Zucker kann dem Körper nicht mehr schaden, wohl aber die erhöhte Zuckerkonzentration in den Geweben, die im Blute ihren Ausdruck findet. Ein feines Testobjekt in dieser Richtung sind empfindliche Frauen mit Neigung zu Dermatitiden und Pruritus. Hier läßt sich immer wieder beobachten, daß oft schlagartig die Erscheinungen erst dann verschwinden, wenn nicht nur die Glykosurie, sondern auch die Hyperglykämie beseitigt ist. Wie wenig die Glykosurie ohne Hyperglykämie ausmacht, zeigt am besten die Tatsache, daß bei dem harmlosen, nicht hyperglykämischen Diabetes renalis alle Komplikationen des echten Diabetes fehlen. Pruritus habe ich bei dieser Form nie gesehen.

Die Frage, ob auch ein leichter Diabetiker mit guter Toleranz (etwa 200 g oder mehr) bei Komplikationen insulinisiert werden soll, läßt sich verschieden beantworten. Entscheidend ist hier meines Erachtens der Verlauf der Blutzuckertageskurve oder, wo diese nicht geprüft werden kann, die Zuckerfreiheit aller Urinproben auch nach den Mahlzeiten. Überschneidet die Tageskurve in ihren Spitzen normale Werte oder enthalten einzelne Urinportionen kleine Mengen Zucker, was meist auf das gleiche herauskommt, so muß zum Insulin gegriffen werden. Meist genügen kleine Mengen von 10—20 Einh. Depotinsulin, das hier am zweckmäßigsten ist. Man wird dann immer wieder sehen, daß die Komplikationen besser ausheilen. Es gilt das nicht nur für Dermatitiden und Dermatosen aller Art, sondern auch für kleine Geschwüre, Furunkel, Karbunkel und vor allem Gangrän (vgl. S. 521). Die wichtigste hier auftretende Frage in schweren Fällen ist die Operation (vgl. dazu S. 531). Kommt sie nicht oder wenigstens vorläufig nicht in Betracht, so ist die Insulinbehandlung auf der Basis einer Kh-Zufuhr von 200 g wie gewöhnlich durchzuführen. Der Chirurg verlangt heute vom Internisten, daß die operationsbedürftigen Zuckerkranken möglichst in ihrem Kh-Stoffwechsel reguliert sind. Daß dieser berechnete Wunsch nicht immer erfüllt werden kann, ist klar. In vielen Fällen ist die Operation so eilig und die zugrunde liegende Schädigung hat den Stoffwechsel so in Unordnung gebracht, daß keine Zeit mehr für eine vorbereitende interne Therapie gegeben ist. In solchen Fällen können intern therapeutische Maßnahmen meist nur aufs Geradewohl getroffen werden, fast wie ein Schuß ins Dunkle, da der Insulinbedarf unbekannt und eine Diät zunächst unmöglich ist. Hinsichtlich des weiteren Vorgehens verweise ich auf S. 531.

Von den Begleitkrankheiten sind die Infektionen am gefährlichsten und therapeutisch am schwierigsten zu beeinflussen. Da, wie früher schon erwähnt, akute und chronische Infekte beim Diabetiker häufiger sind wie beim Nichtdiabetiker, so handelt es sich nicht ganz um ein zufälliges Zusammentreffen, sondern um eine durch Gewebsschädigung bedingte vermehrte Krankheitsbereitschaft und verminderte Resistenz. Die außerordentliche Schwierigkeit in der Behandlung von Diabetikern, die von akuten Infekten, angefangen mit einer einfachen Grippe und hinaufgehend bis zur letalen Pneumonie oder Sepsis, heimgesucht sind, liegt in der weitgehend schwankenden Basis sowohl für die Diät wie für die Insulinzufuhr. In seltenen Fällen leichter Erkrankung kann es unter dem Einfluß von leichten fieberhaften Infekten zu einer Toleranzverbesserung

rung kommen, die für Steigerung der Kh-Zufuhr und Abbau des Insulins, das auf einmal zu hypoglykämischen Reaktionen führt, nutzbringend verwendet werden kann. Meist sind das aber nur vorübergehende Besserungen. Die Regel ist, daß die Infektionen, je schwerer sie sind, um so stärker den Zuckerhaushalt in Unordnung bringen. Selbst wenn es gelingen sollte, Diät und Insulinzufuhr konstant zu halten, so schnellen doch Blutzucker und Glykosurie plötzlich in die Höhe. Die Toleranz ist rapide verschlechtert. Sie verändert sich entsprechend der wechselnden Infektwirkung und Immunitätslage dauernd. Infolge des meist ganz darniederliegenden Appetits ist eine konstante Diät schwer einzuhalten. Die so notwendigen festen Beziehungen zwischen Nahrungs-Kh und Insulin lösen sich oft.

Wie soll in dieser complicierten Situation eine rationelle Therapie durchgeführt werden? Zunächst ist es nötig, eine bestimmte Kh-Zufuhr von 100—150 g festzuhalten. Ist das mit Brot und Cerealien nicht möglich, so müssen die Kh in Form von Milch und Zucker gegeben werden, letzteres am besten in Form von Citronenlimonaden oder Eis.

Bei einigermaßen guter und gewissenhafter Pflege gelingt das auch fast immer, es sei denn, daß Erbrechen und Durchfälle die Nahrungsaufnahme und Ausnutzung unkontrollierbar gestalten. Die Insulinzufuhr muß dann soweit gesteigert werden, bis eine ungefähre Normalisierung des Kh-Stoffwechsels erreicht ist. Im allgemeinen soll man versuchen, Depotpräparate zu verwenden, sofern sie vertragen werden und nicht ein Fiebersturz zu Hypoglykämien führt. Meist wird man nicht mit einer Injektion auskommen, aber nur selten werden 3 oder mehr notwendig sein. Die Insulinmengen, die ein solcher Diabetiker im schweren Infekt notwendig hat, sind manchmal sehr beträchtlich, doch sind es sehr große Ausnahmen, daß man über 200 Einh. hinausgehen muß. Gewöhnlich liegt in solchen Fällen eine zunehmende Insulinresistenz vor (vgl. S. 589). Ist sie nur relativ, so kann sie durch weitere Steigerung der Dosen ausgeglichen werden. Die Insulindosen können dann unbedenklich erhöht werden, da während des Infektes in solchen Fällen Hypoglykämien nicht zu befürchten sind. Mit abklingender Infektion und Resistenz muß dann nachher rasch mit den Dosen heruntergegangen werden. Die Behandlung schwerer Diabetiker im schweren Infekt stellt an Arzt, Diätküche und Pflegepersonal die höchsten Anforderungen, und es ist klar, daß solche Kranke unter allen Umständen in erstklassige Krankenhäuser oder Kliniken gehören. Kein Arzt kann die Verantwortung der häuslichen Behandlung und die Gefahr des stets vorhandenen, oft rasch tödlichen Komas auf sich nehmen. Die Regularisierung des Kh-Stoffwechsels muß als ein sehr wesentliches Kampfmittel gegen den Infekt unter allen Umständen angestrebt werden und läßt sich auf die geschilderte Weise auch meist erzielen.

Von den chronischen Infekten ist die Kombination von Diabetes mit Tuberkulose besonders wichtig (vgl. dazu S. 497). Eine Regularisierung des Kh-Stoffwechsels mit konstanter kh-reicher Diät (150—200 g) und Insulinzufuhr erscheint hier zunächst leichter und einfacher als bei den schweren akuten Infekten. Dann aber erlebt man in fast der Hälfte der Fälle immer wieder, daß meist vorübergehend, manchmal aber auch dauernd Toleranzverschlechterungen auftreten, manchmal nur für einzelne Tage. Ursache sind neben psychischen Einwirkungen und zusätzlichen Infektionen vor allem wechselnde Infektwirkungen und schwankende Abwehrkräfte des Organismus. Solange man nicht den Eindruck hat, daß die Stoffwechsellaage einer dauernden Verschlechterung zutreibt, sollte man Diät und Insulinzufuhr konstant halten und mäßige vorübergehende Zuckerausscheidungen und Blutzuckererhöhungen in Kauf nehmen.

d) Nachteile, Nebenwirkungen und Gefahren der Insulinbehandlung und ihre Bekämpfung. Die Hypoglykämie.

Trotz aller ihrer glänzenden Erfolge kann die heutige Insulintherapie noch keineswegs als ideal bezeichnet werden. Sie teilt dies Schicksal mit fast allen großen Therapien mit Ausnahme der Lebertherapie bei der perniziösen Anämie. Sie bringt nicht nur Unannehmlichkeiten, sondern in manchen Fällen auch Nebenwirkungen, selbst Gefahren mit sich. Wie die Digitalistherapie ist das Insulin ein zweischneidiges Schwert, das nicht nur Leben erhalten, sondern auch in sachunkundigen Händen Leben zerstören kann.

Unter den Nachteilen und den damit manchmal verbundenen Nebenwirkungen steht die Injektionsnotwendigkeit an erster Stelle. Für zahlreiche empfindliche Kranke ist es schon ein schweres Schicksal, jahraus jahrein täglich 1—2, manchmal auch 3 Injektionen bei sich vorzunehmen oder vornehmen zu lassen. Glücklicherweise gewöhnen sich die Kranken zum allergrößten Teil an diese Plage täglicher schmerzhafter Stiche, da sie die Notwendigkeit einsehen und die günstigen Wirkungen erfahren. Ich habe es in den letzten Jahren nicht erlebt, daß an den Injektionen eine dringend notwendige Therapie scheiterte, wohl aber kommt es noch oft vor, daß Kranke starke diätetische Einschränkungen in Kauf nehmen, wenn sie dadurch die Injektionen vermeiden können. Bei einer Toleranz von 80 g Kh bei genügender sonstiger Ernährung gegen große Widerstände eine Insulintherapie zu erzwingen, würde ich für falsch halten. Unter diese Minimalwerte darf die Zufuhr allerdings nicht sinken. Bei der heutigen Ernährungslage werden nur wenige Kranke in der Lage sein, unter 100—120 g herunterzugehen.

Alle harmlosen und meist lokalen Nebenwirkungen des Insulins sind durch die Injektionsnotwendigkeiten bedingt. Ich sehe dabei von Hautentzündungen und Abscessen ab, die durch genügende Sorgfalt in der Asepsis und Antisepsis sowohl der Haut wie der Spritze sich immer vermeiden lassen, wenn die Gefahren der Unreinlichkeit beim Diabetiker auch immer größer sind wie beim Nichtdiabetiker. Auf der anderen Seite sind aber Stichinfektionen glücklicherweise außerordentlich selten, was wahrscheinlich mit der kleinen Menge desinfizierender Zusätze, vielleicht auch der oligodymen Menge des sehr stark keimtötenden Zinks im Insulin zusammenhängt.

Bei Kranken, die ganz bestimmte Körperstellen für die Injektionen benutzen, kommt es manchmal zu starken Atrophien des Fettpolsters. DEPISCH und BARBORKA haben sie unabhängig voneinander als Lipodystrophie zuerst beschrieben. Vor allem neigen Frauen und junge Menschen dazu. Ausgesprochene Fälle sind sehr große Seltenheiten. Wir sahen sie in unserem großen Diabetikermaterial in ausgesprochener Form nur etwa 20mal. In einem Falle war es bei einer korpulenten Frau zu 4 kleinkinderfaustgroßen Löchern an beiden Oberarmen und Oberschenkeln gekommen. Die Kranke hielt es für einen großen Muskelschwund. Geringfügige Defekte sind häufiger, wenn mir auch die Zahl von ALPERT und FERGUSON von 7,4% reichlich hoch erscheint. Die Ursachen sind vollkommen unbekannt, da bei sonstiger Injektionstherapie dergleichen nie vorkommt. Auch bei Morphinisten sieht man diese Erscheinungen nie. Altinsulin und Depotpräparate sollen es in gleicher Weise machen. Bei letzteren habe ich es allerdings viel seltener gesehen. Bei den nicht protaminhaltigen deutschen Präparaten (Surfeninsulin, Nativinsulin und Insulin klar von Bayer) sind es anscheinend erst recht Raritäten. Man könnte das mit der Reinheit der Präparate und dem Fehlen eiweißartiger Zusätze (wie Protamin) in Verbindung bringen.

Durch möglichste Verteilung der Injektionen auf immer wieder andere Körperstellen läßt sich die Lipodystrophie fast immer vermeiden, nur in ganz seltenen Fällen, wie JOSLIN (Z) einen beschrieben hat, scheint eine auffallende

Neigung zu Fettschwund schon nach wenigen Injektionen zu bestehen. BOLLER und WIECHMANN glauben durch Zusatz kleiner Mengen Schleischscher oder 1%iger Novokainlösung die Fettatrophie verhindern zu können, doch ist dem von SCHLÜTER widersprochen worden. Ich rate von solchen nicht ganz ungefährlichen Präventivmaßnahmen ab, zumal die Fettdefekte in vielen Fällen sich im Laufe von 1—2 Jahren wieder ausgleichen, sofern nicht neue Injektionen in das gleiche Gebiet gemacht werden. Bei Kindern kommen statt Fettschwund manchmal Lipomatosen vor (PRIESEL).

Häufiger und unangenehmer sind *anaphylaktische Erscheinungen* der Haut oder des Gesamtorganismus. WILDER und Mitarbeiter und BOOTHBY haben sie zuerst beschrieben. In dem großen Material der Mayoklinik sollen sie bei 10% der Kranken vorkommen, in 4% sogar im Sinne einer allgemeinen Reaktion (ALLAN und SCHERER). Mit so hohen Zahlen steht diese Klinik aber vollkommen allein. In der Mayoklinik sind anscheinend auch die kleinsten lokalen Reizerscheinungen mit einbezogen. JOSLIN verzeichnet nur 4 Fälle, HALLERMANN und GRAFE fanden es bei ihren Kranken nur in etwa 0,5% (weitere Lit. bei GRAFE). Ältere Zusammenstellungen umfassen meist auch die Kranken der ersten Jahre nach der Einführung des Insulins, in denen wohl infolge ungenügender Reinheit der Präparate dies Vorkommen viel häufiger war. Ich sah es 1925 in einer besonders eindrucksvollen Beobachtung, in der bei einem etwa 40jährigen Manne bei jeder neuen Injektion sämtliche alte Injektionsstellen hochrot mit breitem Hof aufflammten und anschwellen, so daß das Bild einer schweren Dermatitis entstand. Auch allgemeine Urticaria war damals nicht so ganz selten. Seit Einführung der krystallinischen Präparate habe ich eine stärkere Anaphylaxie nicht mehr gesehen. Trotzdem scheinen sie nach amerikanischen Angaben ganz selten auch dabei vorzukommen. Meist handelt es sich nur um eine kleine, umschriebene Schwellung und Rötung der Haut mit mehr oder weniger starker Schmerzhaftigkeit, seltener um größere Bezirke oder eine Urticaria bzw. QUINCKESCHES Ödem (LASCH) mit Beteiligung des Gesamtorganismus. Fieber, Leukocytose sind außerordentliche Raritäten, doch sind vereinzelt schwache anaphylaktische Schocks mit stürmischen Magen-Darmerscheinungen, Kollapsen usw. beschrieben, von RATHERY und seinen Mitarbeitern sogar Todesfälle. Hin und wieder kommt es zu starken Toleranzverschlechterungen (GROTE, KARR, SCULL und PETTY). Dabei steigt der Insulinbedarf manchmal gewaltig an, bis auf 1100 Einh. in einer Beobachtung von GLASSBERG und Mitarbeitern. Nur selten sind die Belästigungen so groß, daß die Insulintherapie abgebrochen werden muß. Selbst die Mayoklinik verzeichnet das nur für 12 ihrer Kranken. Wir sahen uns in den letzten 10 Jahren nur einmal dazu gezwungen.

In einer Beobachtung von STRAUSS führte das Aussetzen des Insulins zum tödlichen Koma.

Beim Auftreten von Überempfindlichkeitserscheinungen ist zunächst das Präparat zu wechseln. Oft hilft das, wenn auch bei den heutigen reinen Präparaten viel seltener wie früher. Sollte das nicht zum Ziel führen, so ist eine intra- oder subcutane Desensibilisierung mit aufsteigenden Dosen von 1 Einh. oder noch weniger anzunehmen. MALTEN sah in einem Falle mit hochgradiger Ödemneigung weitgehende Besserung durch eine ausschließlich vegetarische und salzfreie Rohkost.

Unter den ungünstigen Nebenwirkungen des Insulins seien auch die *Ödeme* erwähnt. Die Bereitschaft zu Wasserretentionen besteht bei vielen Zuckerkranken, sowohl bei den Mageren wie den Fetten. Es gilt das schon manchmal für die rein diätetische Behandlung. C. v. NOORDEN (Z) beschrieb sie für die Haferdiät, GRAFE (Z) für den Anhydrosucker. Beim Insulin sind sie aber zweifellos am häufigsten. Während geringfügige und wenige Kilogramm betragende

Gewichtszunahmen durch Wasserretentionen zuerst bei Kranken in schlechtem Ernährungszustand nur willkommen sind und meist angenehm empfunden werden, können stärkere Grade Beschwerden und vor allem Beängstigungen bei den Kranken hervorrufen. Es kann dabei zu ausgesprochenen Ödemen und Leberschwellungen kommen, die bei den Betroffenen als Herz- oder Nierenwassersucht gedeutet werden, damit aber nichts zu tun haben. Einen in dieser Richtung besonders gravierenden Fall einer Gewichtszunahme von 16 kg in 7 Tagen beschrieb REINWEIN aus der Würzburger Klinik. Durch salzfreie und wasserarme Kost, Euphyllin und Salyrgan, wenn nötig auch vorübergehende Herabsetzung der Insulinmengen gelingt es immer, die retinierten Wassermengen wenigstens zum größten Teil zur Ausscheidung zu bringen. So sank in der angeführten Beobachtung in 10 Tagen das Gewicht um 9 kg.

Besonders groß ist die Neigung zu Wasserretentionen unter Insulinbehandlung bei Herzkranken, so daß hier die Frage einer Herzschädigung sich stellt. Schon bald nach der Entdeckung dieses großen Therapeutikums wurden in dieser Richtung vom holländischen Insulinkomitee, GIGON, BÜDINGEN, STRAUSS u. a. (Lit. bei STRAUSS) Beobachtungen mitgeteilt. Später hat z. B. BLOTTNER 3 Fälle von Coronarinfarkt im unmittelbaren Anschluß an rasches und starkes Abfallen des Blutzuckers nach Insulin beschrieben. Besonders in der amerikanischen Literatur finden sich warnende Stimmen zumal bei Angina pectoris, wenn auch andererseits JOSLIN (Z) der Annahme von Herzschädigungen durch Insulin sehr skeptisch gegenübersteht.

Es kann auch nicht bestritten werden, daß vor allem bei Herzen, die an der Grenze der Dekompensation sich befinden, diese durch große Insulindosen manifest werden kann. Dabei kann es zu sehr eigenartigen paradoxen Erscheinungen kommen. REINWEIN hat aus unserer Klinik eine besonders eindrucksvolle Beobachtung mitgeteilt. Hier war bei einem vorher kompensierten Herzkranken eine durch Wasserretentionen bedingte Atemnot vom Hausarzt für die große Atmung des beginnenden Komas gehalten worden und — ein unglückseliger Circulus vitiosus — nun erst recht Insulin gespritzt worden. Die Folge war, daß die Herzinsuffizienz erst recht zunahm und eine weitgehende Resistenz gegen Insulin sich einstellte. Therapeutisch ergab sich dann die eigenartige Situation, daß das Fortlassen des Insulins in Verbindung mit wirksamen Kreislauf- und Entwässerungsmitteln nicht nur die Herzinsuffizienz, sondern auch den Kh-Stoffwechsel, die sich gegenseitig ungünstig beeinflußt hatten, erheblich besserte, so daß wenige Tage später bei mittleren Insulindosen eine Kompensation sowohl des Kreislaufes als des Kh-Haushaltes erreicht wurde. Solche Fälle sind natürlich große Raritäten. Wir beobachteten derartige Verschlechterungen des Kreislaufes unter Insulin im ganzen bisher 6mal. Bei ihrer großen Seltenheit sind sie keinesfalls geeignet, diesem großen Therapeuticum Abbruch zu tun, um so weniger, als solche Schädigungen fast immer vorübergehender Natur sind und sich durch vorsichtige Dosierung vermeiden lassen. Auch JOSLIN tritt daher mit Recht mit voller Energie einem solchen Vorurteil, das anscheinend besonders in Amerika weitverbreitet ist, entgegen.

Die einzige, wirklich ernst zu nehmende, weil sehr häufige Nebenwirkung des Insulins ist die **toxische Hypoglykämie**. Dies höchst interessante und gestaltenreiche Krankheitsbild ist schon vor 30 Jahren von FISCHLER bei lebergeschädigten Hunden als glykoprive Intoxikation beschrieben und richtig gedeutet worden. Aus den gemeinsamen Untersuchungen mit ihm ist mir das eigenartige physische und psychische Verhalten dieser ECKSchen Fistelhunde, deren Leber durch Hunger und Phorizin noch weiter bis zum völligen Glykogenschwund geschädigt war, unvergeßlich.

Bei der Überdosierung des Insulins tritt es beim Menschen in unendlich vielseitiger und nuancierterer Form auf. Jeder Diabetiker, der Insulin bekommt, muß damit rechnen. Der erfahrene UMBER (Z) findet sie bei 90% seiner Kranken dieser Art. JOSLIN akzeptiert diese Zahl mit dem Zusatz, daß wohl die meisten Kliniker dem zustimmen würden. Gleichwohl scheint mir diese Zahl doch ziemlich hoch. Bei sehr vorsichtiger Dosierung, wie wir sie ausführen, kommen wir auf höchstens 60—70%.

Die manifeste Insulinhypoglykämie des Menschen zeigt den größten physischen und psychischen Gestaltenreichtum unter allen Intoxikationen, die es gibt. Mit dem Zusatz manifest soll zum Ausdruck gebracht werden, daß klinische Symptome eines pathologisch erniedrigten Blutzuckers auftreten. Es ist das nicht notwendig der Fall. So haben RABINOWITSCH und PETERS einen jungen Diabetiker beschrieben, der während 6 Stunden bei einem Blutzucker von 0 überhaupt keine Symptome aufwies. KATSCH (R) sah bei 0,007% nur ganz geringe Zeichen. Auch wir beobachteten bei Blutzuckerwerten von 0,02—0,03% öfter keine Störungen, vor allem kommt das beim Depotinsulin vor. Entscheidend sind die Dauer dieser tiefen Werte, die Höhe des Blutzuckerspiegels vorher und die Raschheit des Absturzes. Stürzt der Blutzucker jäh von sehr hohen Werten herab, so kann es schon bei normalen Zahlen zu typischen Störungen kommen. SUNDERMANN, AUSTIN und WILLIAMS haben sogar schon unter solchen Verhältnissen schockartige Reaktionen bei einem noch stark erhöhten Blutzucker von 0,20% gesehen. Es besteht offenbar eine individuell sehr verschieden ausgeprägte Anpassungsmöglichkeit an erniedrigte Werte, deren Inkrafttreten Zeit erfordert.

Die Symptomatologie der Insulinhypoglykämie auf physischem und psychischem Gebiet ist so ungeheuer reich und vielgestaltig, daß selbst der erfahrene Beobachter immer wieder ihm ganz neue Bilder sieht. Ja, man kann fast sagen, es gibt kaum eine somatische und psychische Anomalie, die hier nicht vorkommt, es gibt kaum ein Organ, an dem sie sich nicht äußern kann. Selbst hämorrhagische Diathesen können vorkommen. So sind Nieren- und Magenblutungen (LIPS) sowie Lungenblutungen bei Nichttuberkulösen (ENGEL) beschrieben. Zweimal beobachtete ich bei einer sehr vegetativ labilen jungen Frau mit leichtem Diabetes schon nach 20 Einh. Insulin multiple Hauthämmorrhagien — es scheint dies die erste derartige Beobachtung zu sein. Zwischen eben bemerkbaren Abweichungen von der Norm bis zum tiefsten Koma mit schwersten Krämpfen und Lähmungen gibt es alle nur erdenklichen Übergänge. Seit FLETSCHER und CAMPBELL sind diese Störungen in ihrer unerhörten Mannigfaltigkeit immer wieder beschrieben, besonders von WUTH, WILDER und SIGWALD. Die Veränderungen gehen sowohl in der Richtung der Hemmung wie der Erregung. Das erstere ist das häufigere.

Im folgenden seien nur die häufigsten Züge kurz skizziert. Praktisch am wichtigsten, wenn auch oft am schwierigsten zu beurteilen sind die ersten Anzeichen der Störung, die natürlich sofort beachtet werden müssen. Die leichtesten Erscheinungen erschöpfen sich oft in dem unbestimmten Gefühl einer geringen Abweichung von dem gewöhnlichen körperlichen oder seelischen Verhalten. Den Kranken ist für einige Sekunden oder Minuten etwas „komisch“ zumute, ohne daß sie diesen flüchtigen Zustand näher beschreiben können. In den etwas ausgesprochenen Fällen kommt es zu einem oft angenehmen, manchmal aber stürmischen Hungergefühl und vasomotorischen Erscheinungen wie fliegender Hitze, Kopfschmerzen, Schwitzen und Herzklopfen. Oft ist nur die psychische Sphäre betroffen. Die Kranken werden teilnahmslos, abulisch und gedrückt in der Stimmung, sie bekommen einen starren Blick. So war eine Kranke, welche die Klingel in die Hand gelegt bekam, um sofort zu drücken,

sobald sie etwas Merkwürdiges an sich spüre, nicht dazu in der Lage, diese minimale Bewegung des Daumens auszuführen. Andere können ihre Gedanken nicht mehr zusammenhalten, werden plötzlich vergeßlich und reden unzusammenhängende Dinge.

Seltener sind Erregungszustände. So beobachteten wir einen Kranken, der vom Bett aufsprang, das Hemd sich vom Leibe riß und nackt die katholische Schwester um die Hüfte faßte, um mit ihr zu tanzen und dann in dieser Verfassung so rasch zum Zimmer herausstürzte, daß er erst auf der Treppe in den Garten eingeholt werden konnte. Auch echte Tobsuchtsanfälle sind beschrieben, die einen zugezogenen Psychiater zur Einweisung in die geschlossene Anstalt einer psychiatrischen Klinik veranlaßt haben.

Noch seltener sind Erscheinungen, die auf organische Hirnschädigungen hindeuten wie Muskelkrämpfe, Athetosen, Grimassieren, epileptische Anfälle, Lähmungen, Aphasien, unwillkürlicher Stuhl- und Urinabgang usw.

Das schwerste Vergiftungsbild ist das Coma hypoglycaemicum. Auf dem Wege zur totalen Bewußtlosigkeit können alle Stadien durchschritten werden und auf jedem kann die Intoxikation haltmachen. So sah ich einen Kranken, der plötzlich beim Essen einschlief, den Kopf auf die ausgebreiteten Arme gesenkt. Ein kurzer Anruf weckte ihn wie aus einem gewöhnlichen Schlaf. Nach einigen Sekunden einer leichten Dösigkeit war er vollkommen wach und ging wieder umher, noch ehe er Zuckerwasser bekam.

Das Coma hypoglycaemicum ist dem echten diabetischen Koma so ähnlich, daß es oft nicht erkannt wird und zu verhängnisvollen Konsequenzen solcher Verwehlungen geführt hat. Für die unter allen Umständen in beiden Fällen sofort notwendige Therapie ist eine Klärung der Differentialdiagnose (vgl. auch S. 536) unerläßlich. Anamnese, Fehlen von Zucker und Aceton im eventuell mit Katheter entleerten Urin sprechen entscheidend für Hypoglykämie. Weichheit der Bulbi (WIECHMANN und KOCH), Pulsbeschleunigung, Babinski (D'ARCY und POND) sind bei der Hypoglykämie zwar große Seltenheiten, kommen aber durchaus vor und sind daher nicht eindeutig für diabetisches Koma. Im Zweifelsfalle ist die Diagnose nur ex juvantibus zu stellen, nämlich durch intravenöse oder subcutane Zuckereinjektionen. Beim echten Koma können diese nicht schaden, wohl aber kann Insulin in der Hypoglykämie töten.

Todesfälle in der spontanen Hypoglykämie kommen in inneren Kliniken wohl kaum vor. JOSLIN (Z) vermißt sie ebenso wie wir. Bei der Schocktherapie der Schizophrenie in psychiatrischen Kliniken sind sie verschiedentlich beschrieben worden und lassen sich hier wohl auch nicht mit Sicherheit verhindern (vgl. SAKEL, BENEDEKT, KASTEIN u. a.). Durch Katamnese konnten wir allerdings feststellen oder in hohem Grade wahrscheinlich machen, daß mindestens 3 unserer Kranken außerhalb der Klinik einer Hypoglykämie erlagen. Auch JOSLIN berichtet von 7 solchen Fällen. Daß sie in Wirklichkeit viel zahlreicher sind, unterliegt für mich keinem Zweifel. Immerhin konnte SIGWALD bis 1932 nur 24 Todesfälle aus der Weltliteratur zusammenstellen. Da die meisten derartigen traurigen Ereignisse nicht publiziert werden, so kann es sich wohl nur um einen minimalen Bruchteil der tatsächlichen Vorkommnisse handeln. Wenn in etwa 80% der Fälle draußen die Diagnose auf echtes Koma gestellt wird, so muß damit gerechnet werden, daß es auch manchmal zur tödlichen Insulinspritze kam.

Autoptisch sind von WOHLWILL, LINDSAY und Mitarbeiter, PALISA u. a. bei der tödlichen Hypoglykämie hochgradige Ganglienzellenveränderungen im Sinne von NISSLS schwerer Zellerkrankung, vereinzelt auch Hämorrhagien gefunden worden. Ob daran die zweifellos oft vorhandene Alkalose schuld ist, scheint mir noch nicht sicher.

In dem Auftreten der Hypoglykämie finden sich Unterschiede, je nachdem das alte Standartinsulin oder die modernen Depotpräparate gegeben werden. Es ist das wegen der verschiedenen Einwirkung auf den Blutzucker ohne weiteres verständlich. Die rasche und oft jähe Herabsetzung durch die alten Präparate erleichtert das Auftreten von Vergiftungserscheinungen. Da der Blutzucker aber wieder rasch anzusteigen pflegt, sind die Erscheinungen flüchtiger und leichter zu bekämpfen. Entgegengesetzt liegen die Dinge bei den verzögert wirkenden Präparaten: hier tritt die Hypoglykämie seltener auf, auch in etwas anderer Form, ist dagegen viel hartnäckiger und erfordert viel größere Zuckerdosen. Bei dem selteneren Vorkommen spielt offenbar auch die Möglichkeit einer gewissen Anpassung an die erniedrigten Blutzuckerwerte eine gewisse Rolle. Es fehlen gewöhnlich die stürmischen Symptome wie sie vorher beschrieben wurden. Allmählich auftretende Mattigkeit, Kopfschmerzen, Nausea, allgemeines körperliches und seelisches Unbehagen können in so uncharakteristischer Weise die Szene beherrschen, daß sie schwer zu deuten sind. Sie können ebenso Folgeerscheinungen eines ungenügend insuliniierten Diabetes wie einer überinsuliniierten Zuckerkrankheit sein. Sicherheit bringt manchmal erst die Blutzuckerbestimmung mit oft erstaunlich tiefen Werten. Im Zweifelsfalle, wenn eine solche Analyse nicht möglich ist, tut man gut, für eine Hypoglykämie zu optieren.

Welche Rolle in dem Symptomenbild der Hypoglykämie die zweifellos vorhandene kompensatorische Nebennierenreizung spielt, scheint mir noch nicht genügend geklärt. Manche Erscheinungen wie Zittern, Schwitzen, Tachykardie usw. könnten darauf zurückgeführt werden. Auch das veränderte Hypoglykämiebild bei den Depotpräparaten könnte man mit einer besseren, weniger stürmischen Reaktion der Nebennieren in Verbindung bringen. Klare Beziehungen zwischen Insulindosen und Auftreten von Hypoglykämie bestehen nicht, weil die Reaktionsfähigkeit des Organismus den Ausschlag gibt. Gefährdet sind in erster Linie zarte vasomotorisch und vegetativ labile Menschen, besonders Kinder und Frauen. Hier können schon bei leichten Diabetikern 10—15 Einh. deutliche Reaktionen auslösen, wenn nicht sofort hinterher große Kh-Mengen verzehrt werden. Einmal sah ich schon nach 30 Einh. Altinsulin, die versehentlich statt 15 gespritzt wurden, einen so schweren Schock, daß erst etwa 200 g Kh (oral verabreicht) ihn ganz zu beseitigen vermochten. Auf der anderen Seite gibt es Kranke, die auf 100 und mehr Einheiten niemals mit Hypoglykämien reagieren. Es hängt das mit der gleich noch zu besprechenden verschiedenen Insulinresistenz zusammen.

Im allgemeinen wächst natürlich mit der Dosierung auch die Gefahr toxischer Erscheinungen. Deshalb gehen wir nur selten über 50—60 Einh. in der Einzeldosis hinaus, abgesehen selbstverständlich vom Koma. Auch der Zeitpunkt des Eintretens hypoglykämischer Erscheinungen wechselt sehr, und zwar in den weiten Grenzen von wenigen Minuten bis zu vielen Stunden. Die Natur der Wirkung bedingt natürlich auch hier Unterschiede zwischen den alten und neuen Insulinpräparaten. Im allgemeinen tritt die Reaktion beim Standardinsulin nach $\frac{1}{2}$ —2 Stunden auf, doch kommen vereinzelt auch Spätwirkungen nach 4—5 Stunden vor. Bei den Depotpräparaten dauert es meist mehrere Stunden, manchmal sogar 20 Stunden.

Das Verhalten im Einzelfalle läßt sich mit Sicherheit nur durch den Verfolg der Blutzuckerkurve feststellen. Da solche Analysen im allgemeinen nur in besonderen Fällen angestellt werden, ist man gewöhnlich auf das Ausprobieren im Einzelfalle angewiesen.

So unangenehm und bedrohlich die hypoglykämischen Reaktionen auch erscheinen, so harmlos sind sie tatsächlich. Es zeigt das schon allein die Tatsache,

daß in Kliniken so gut wie nie und auch draußen nur äußerst selten Menschen ihnen zum Opfer fallen. Einmal lassen stärkere Reaktionen bei vorsichtiger Dosierung sich in der Regel vermeiden, dann aber besitzen wir, wenn sie eingetreten sind, absolut sichere Mittel, sie in kurzer Zeit zu beseitigen. Die weitverbreitete Angst vor der Hypoglykämie ist daher vollkommen unberechtigt und darf niemals Arzt und Patienten dazu führen, die Segnungen dieses großartigen Therapeuticums zu verschmähen.

Jeder Kranke mit Insulininjektionen muß diese Nebenwirkungen kennen, mit ihnen rechnen und mit der Beseitigung vertraut sein. UMBER (Z) hat nicht ganz unrecht, wenn er meint, jeder derartige Kranke sollte sie eigentlich an sich selbst erleben. Der gleiche Kranke empfindet sie gewöhnlich immer in der gleichen Weise. Langsames Ansteigen der Dosen gibt meist eine gewisse Gewähr, daß sie ganz ausbleiben oder nur eben angedeutet erscheinen.

Wenn die Ursache der Reaktionen abnorm niedrige oder sehr rasch gesenkte Blutzuckerwerte sind, so ergibt sich die geeignete Therapie von selbst: die sofortige Zufuhr von Kohlehydraten am besten in leicht löslicher Form. Diese Therapie wandte schon FISCHLER bei seinen glykopriiven Tieren an. Beim Menschen versagt sie, sofern nicht bereits irreversible Zustände wie in einem sehr langdauernden Koma eintreten, so gut wie nie. Eine gewisse Selbstheilung ist schon dadurch gegeben, daß der Blutzucker mit dem Abklingen der Insulinwirkung rasch, wie beim Standartinsulin, oder langsamer, wie bei den Depotpräparaten von selbst wieder ansteigt. Außer im reaktionslosen Koma genügt im allgemeinen die orale Zufuhr von Kohlehydraten, am besten und raschesten in Form von Zucker. Je stärker die Erscheinungen sind und je länger sie dauern, um so höher müssen die Dosen gewählt werden. Bei den gewöhnlich auftretenden leichten Erscheinungen genügen 5—10 g Dextrose, Calorose und Dextropur in Wasser, Limonade oder Kaffee, oft auch ein Brötchen oder 100 g Obst. In schweren Fällen muß das Doppelte gegeben werden, eventuell wiederholt. Im ausgebildeten Koma muß Zucker intravenös (50%ige Lösung) und subcutan gespritzt werden. In einem später tödlich endenden Falle seiner konsultativen Praxis sah JOSLIN eine Blutzuckerwirkung sogar erst nach 200 g parenteral einverleibten Zuckers. Entsprechend der protrahierten Zuckersenkung bei den Depotpräparaten sind hier oft größere Mengen erforderlich. Während beim gewöhnlichen Insulin fast immer — ich sah nur eine Ausnahme — eine größere Dose genügt, erfordert die Hypoglykämie bei den Depotpräparaten manchmal wiederholte Gaben. Die höchste Menge, die wir hier verwendet haben, und zwar stets mit Erfolg, waren 200 g. Eine Überdosierung ist nicht zu befürchten, da eine eventuell auftretende Glykosurie hinterher wieder rasch beseitigt werden kann. In besonders schweren Fällen können außer dem Zucker noch seine Antagonisten im Kh-Stoffwechsel, Adrenalin (1 ccm einer 1⁰/₁₀₀igen Lösung) oder Pituitrin, eventuell beides zusammen injiziert werden. Auch Coffein ist empfohlen worden (POPPER und JAHODA). So lassen sich fast ausnahmslos und gewöhnlich in kürzester Zeit die Gefahren im Keime ersticken oder wenn sie bereits voll ausgeprägt sind, beseitigen.

In der Folgezeit lassen sich durch kleine Diätveränderungen, sei es durch Herabsetzung der Dosis oder, falls das nicht erwünscht ist, durch Verschieben der Injektionstermine oder der Mahlzeiten, eventuell durch Einschlebung kleiner Zwischenmahlzeiten (Obst) in den kritischen Stunden solche unangenehme Vorkommnisse vermeiden. Außerhalb der Klinik müssen alle Insulin injizierenden Diabetiker stets Zucker (etwa 20 g) bei sich tragen und darauf aufmerksam gemacht werden, daß die Gefahren der Hypoglykämie wachsen bei körperlicher Bewegung, da hier die blutzuckersenkende Wirkung der Muskelarbeit, die bei vielen Kranken erfolgt, sich zum Insulineffekt addieren kann. Daher ist es

zweckmäßig, schon im Krankenhaus durch anstrengende Spaziergänge oder körperliche Arbeiten den Kh-Haushalt in dieser Richtung zu prüfen.

Auch Verschiebungen der gewöhnlichen Zeitpunkte für Injektionen und Nahrungsaufnahmen können besonders bei den Standardpräparaten Hypoglykämien auslösen. Vor allem besteht diese Gefahr bei den seltenen Fällen mit dreimaligen Injektionen. Hier sind vor allem die Sonntage oder Ferienzeiten gefährdet, an denen die Kranken gegenüber ihrer sonstigen Tageseinteilung lange schlafen und Mahlzeiten und Injektionen sich zusammenschieben.

e) Insulinresistenz und insulinrefraktäres Verhalten.

Auf dem weiten Felde der großartigen modernen Insulintherapie gibt es nur ein wirklich trauriges Gebiet, das einer hochgradigen oder vollständigen Unwirksamkeit.

Von der individuell sehr verschiedenen Ansprechbarkeit der Zuckerkranken für Insulin, der sog. Insulinresistenz (FALTA u. a.), war schon oben die Rede. Sie wird wohl mit Recht auf eine verstärkte Gegenregulation von seiten der Nebenniere bzw. der Hypophyse zurückgeführt.

In einer besonders eindrucksvollen Beobachtung von JOSLIN waren 300 bis 600 Einh. täglich zur Regularisierung des Kh-Stoffwechsels notwendig, aber schließlich gelang doch, wenn auch um den Preis sehr hoher Dosen, der wünschenswerte Effekt.

In solchen Fällen starker relativer Resistenz hat DE TAKATS mit Erfolg eine Resektion des Gangl. coeliacum vorgenommen, nachdem er sich vorher überzeugt hatte, daß mit Ergotamin eine Blutzuckersenkung erzielt wurde.

Die Insulinresistenz ist, wie in der internen Medizin nicht genügend bekannt ist, keineswegs eine Eigentümlichkeit des Diabetes, sondern meist sogar eine vom Diabetes unabhängige konstitutionelle Reaktionsweise. Den Psychiatern ist das von ihrer Schocktherapie her wohlbekannt. Hier sind manchmal 300 bis 500 Einh. Standardinsulin nötig, um das erwünschte Koma zu erzielen (vgl. SAKEL, BENEDEK u. a. Lit. bei KARL SCHNEIDER). 100 und mehr Einheiten, welche viele Nichtdiabetiker töten, machen hier überhaupt keine Erscheinungen und nur geringfügige Blutzuckersenkungen.

Besonderheiten liegen offenbar in den Fällen von Diabetes vor, in denen mit Insulin überhaupt nicht oder höchstens ein eben angedeuteter Einfluß auf Blutzucker und Zuckerausscheidung zu erzielen ist (refraktäres Verhalten). Es gibt hier verschiedene Ursachen.

Von einer war schon die Rede, vom Versagen des Insulins im protrahierten Coma diabeticum. Mit 2—3000 Einh. pro die sind hin und wieder noch Menschen zu retten. In anderen Fällen sind aber 6—8000 Einh. gegeben worden, ohne die Kranken am Leben zu erhalten. Diese fast völlige oder totale Wirkungslosigkeit ist wohl nur so zu erklären, daß mit der fortschreitenden Ketonkörpervergiftung bereits so schwere Schädigungen im Organismus, vor allem im Zentralnervensystem und vielleicht auch im Herzen gesetzt wurden, daß sie entweder ganz irreversibel waren oder nur durch ungeheure Mengen von Insulin wieder reversibel gemacht werden können.

Bei einer 2. Gruppe von Kranken ist die Reaktion auf Insulin zunächst ganz normal, dann aber steigt der Insulinbedarf allmählich immer mehr an, so daß er in einer Beobachtung von MASON nach 5jähriger Dauer der Krankheit schließlich ohne Koma 2075 Einh. im Tage betrug. Die Autopsie ergibt in solchen Fällen ganz besonders schwere Veränderungen am Pankreas wie akute Pankreatitis, ausgedehnte Pankreassteine mit weitgehenden Zerstörungen, allgemeine schwere Hämachromatose mit hochgradiger Pankreas- und Lebercirrhose,

infiltrierendes Carcinom usw. Hier liegt mithin ein vollständiges Analogon zum totalen Diabetes des pankreaslosen Hundes vor.

Eine 3. Gruppe betrifft gewisse Komplikationen mit anderen innersekretorischen Störungen (von seiten der Schilddrüse, der Nebennieren und der Hypophyse). Zu erwähnen ist hier vor allem der M. Basedowi. Ursache dürfte hier die glykogenzerstörende Wirkung des Thyroxins auf die Leber sein. Nach operativer Entfernung der erkrankten Schilddrüse pflegt dann meist auch die starke Insulinresistenz zu verschwinden.

Ähnlich liegen die Dinge bei den Komplikationen mit Akromegalie. Diese herabgesetzte Empfindlichkeit für Insulin ist aber nicht gesetzmäßig bei den genannten Krankheiten in ihrer Verbindung mit Diabetes. Es handelt sich vielmehr auch hier um sehr große Ausnahmen, zu deren Zustandekommen wohl noch besondere, vorläufig noch ganz unklare Faktoren gehören.

Ein besonders trauriges Kapitel stellt die 4. Gruppe dar. Sie umfaßt die Komplikationen durch schwere akute und chronische Infektionskrankheiten. Hier kann es, wie wir in einzelnen Fällen sahen, zu einem total refraktären Verhalten gegenüber dem Insulin kommen [Beispiel bei GRAFE (Z)]. Von einem solchen sprechen wir dann, wenn Hunderte und mehr Einheiten auf Blut- und Harnzucker ohne Effekt sind.

Von akuten Infekten sind in dieser Richtung am gefährlichsten Sepsis, Pneumonie und Erysipel, von chronischen die Tuberkulose. Steigerungen des Insulinbedarfes treten bei fast allen Infektionen, selbst solchen leichtester Art wie Schnupfen, eine leichte Influenza, Angina ein. An dieser Stelle handelt es sich aber wohl nicht um einfache quantitative Steigerungen, sondern, da Übergänge zu der schwersten Resistenz meist fehlen, um etwas neues. JOSLIN ist geneigt, auch hier einfache Infektwirkungen auf Thyreoiden, Hypophyse oder Nebennieren anzunehmen. Dafür scheinen mir aber die Effekte zu stark zu sein. Plausibler erscheint mir die Erklärung von MINKOWSKI, daß die Insulinbildungsstätten bzw. das Insulin selbst durch die Krankheitserreger bzw. ihre Toxine und Fermente schwerst geschädigt werden. MINKOWSKI und ROSENTHAL berufen sich dabei auf Reagenzglasversuche, in denen 1 ccm Eiter mit seinen autolytischen oder tryptischen Fermenten in 15 Stunden 500 Einh. Insulin zerstören. In weit geringerem Maße zerstört auch normales Blut das Insulin (BÜRGER und Mitarbeiter, KOHL, JANNIN, FISCHER).

Auch bei manchen Fällen von Tuberkulose sind auffallend hohe und oft wechselnde Mengen von Insulin zur Kompensierung des Kh-Stoffwechsels nötig, wenn wir auch ein total refraktäres Verhalten nur einmal und auch dann nur vorübergehend beobachtet haben.

Auch bei dieser Gruppe von Insulinresistenz besteht die merkwürdige Tatsache, daß das geschilderte Verhalten nur für einen sehr kleinen Bruchteil der Komplikationen mit schweren akuten Infektionskrankheiten gilt. Sicher sind es die schwersten, denn wir verloren alle derartigen Kranken mit Ausnahme eines Tuberkulösen (vgl. S. 571) sehr rasch hinterher.

Daß in sehr seltenen Fällen — soviel ich sehe handelt es sich um ein Unikum — eine schwere akute Infektion (Pneumonie) eine lange bestehende hochgradige Insulinresistenz einmal beseitigen kann, zeigt folgende sehr merkwürdige eigene bisher unveröffentlichte Beobachtung.

Beim Tode 64-jähriger Frau M. Schm., seit 1931 periodisch und stationär in der Klinik behandelt. Beginn der Erkrankung April 1931. Herbst 1931 mit 100 g Kh zuckerfrei, aber leichthyperglykämisch (0,15—0,17%). 1935 gleicher Effekt nur mit 80 Einh. Insulin erreichbar. 1937 selbst mit 90 Einh. bei 100 g Kh dauernd mäßige Glykosurie (bis 20 g) bei 0,22% Blutzucker. Bei der letzten Aufnahme am 18. 2. 38 selbst bei 50 g Kh mit 60 bis 80 Einh. Zuckermengen bis 30 g im Urin. Keine Acidose. Blutzucker nicht unter 0,22%. Vom 1. 3.—10. 3. Bronchopneumonie des rechten Unterlappens mit Pleuritis, daraufhin

schlagartig eine Besserung der Stoffwechsellage, die sich weiter fortsetzt, so daß auf der Basis von 70 g Kh-Zufuhr mit nur 10 Einh. Anfang Mai eine völlige Normalisierung des Kh-Stoffwechsels eintrat. Während der Beobachtungsjahre zunehmende Arteriosklerose und Hypertonie mit Nierenbeteiligung, in den letzten 2 Lebenswochen zunehmende Niereninsuffizienz (159 mg-% Rest-N), letale marantische Parotitis mit Coma uraemicum.

Autoptisch (Pathol. Institut Würzburg): Pankreascirrhose, Adipositas, Parotitis, bronchopneumonische Herde im rechten Unterlappen, septische Milz. Alte Cholecystitis mit Cholelithiasis. Stauungsleber.

Histologisch: Im Pankreas starke Bindegewebsvermehrung sowohl in einzelnen großen, um die Gangsysteme herum gelegenen Zonen als auch vor allem zwischen dem Pankreasparenchym. In dem Bindegewebe Rundzellenschwärme und vereinzelte eosinophile Leukozyten (entzündlich entstandene Pankreascirrhose). In der Niere ascendierende streifenförmige Entzündungsherde und Abscesse.

Diese eigenartige paradoxe Reaktionsart legte den Gedanken nahe, in anderen Fällen von schwerer Insulinresistenz Versuche mit einer Fiebertherapie zu machen. Einen sicheren Erfolg haben wir bisher nicht gesehen.

Eine letzte Gruppe umfaßt die seltenen Fälle von Insulinresistenz bei extra-insulärem Diabetes. Hierhin gehören vor allem Kranke mit Hypophysen- und Zwischenhirndiabetes, aber auch diese nicht regelmäßig (Zusammenfassung bei BARTELSHEIMER). In diese Gruppe gehört auch der renale Diabetes (vgl. S. 540). Daß hier das Insulin nicht wirkt, erscheint auf den ersten Blick verständlich, da das Pankreas ja gar nicht der Sitz der Erkrankung ist und Insulin daher in normalen Mengen produziert wird. Trotzdem müssen aber hier noch unbekannte Besonderheiten vorliegen, denn beim Gesunden bekommen wir schon mit kleinen Dosen stets eine Hypoglykämie.

Schließlich bleibt noch ein Rest von Fällen übrig, die wir nicht sicher einordnen können, ganz seltene Kranke mit Herzinsuffizienzen, Leberschädigungen, Hautleiden, Allergien. In anderen Fällen bleibt die Genese unklar. Die Zugehörigkeit zu einer der genannten Gruppen ist möglich, aber nicht wahrscheinlich.

Zur hypophysären Gruppe gehört vielleicht die auf S. 513 beschriebene Kranke, die wir sehr lange beobachteten und die merkwürdig wenig unter ihrem Diabetes litt. Besonders bemerkenswert war bei dieser Kranken, daß es für die Kh-Bilanz zunächst gleichgültig erschien, ob sehr viel oder sehr wenig Insulin gegeben wurde, daß aber auf der anderen Seite sowohl vereinzelt Hypoglykämien wie einmal nach längerem Fortlassen des Insulins ein schweres Koma auftrat.

Es wurde hier auf verschiedenste Weise versucht, die schwere Resistenz zu durchbrechen. Es wurde mehrfach die Hypophyse bestrahlt, eine Fiebertherapie eingeleitet und im Anschluß an die neuen Untersuchungen von BOMSKOW in 2 Serien die Thymus mit sehr großen, nach Tierversuchen zu urteilen zerstörenden Dosen bestrahlt: leider alles ohne Erfolg.

Auch andere Autoren waren nicht glücklicher. So sah auch FALTA (Z) nie eine Wirkung der Hypophysenbestrahlung.

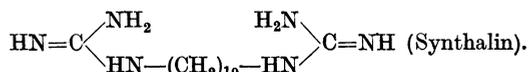
So müssen wir leider feststellen, daß die ganz schwere relative und absolute Insulinresistenz auf keine Weise durchbrochen werden kann mit Ausnahme von solchen Fällen, in denen es gelingt, die verursachenden komplizierenden Erkrankungen zu beseitigen.

3. Anderweitige Therapie.

Die diätetische und Insulinbehandlung des Diabetes sind so wirkungsvoll, daß allen anderen therapeutischen Bestrebungen bei dieser Krankheit nur eine sekundäre Bedeutung zukommt. Sie können nur hin und wieder unterstützend eingreifen.

a) Medikamentöse Behandlung.

Die Notwendigkeit, Insulin zu injizieren, und mancherlei Nebenwirkungen haben immer wieder den Wunsch nach Insulinersatzpräparaten hervorgerufen. Das einzige Präparat, das in dieser Richtung Erfolge aufzuweisen hatte, ist das Synthalin bzw. Synthalin B (neuere Literatur und eigene Beobachtungen bei MAIER-WEINERTSGRÜN). Die von WATANABE (zit. bei DALE und Mitarbeitern) bei Tieren festgestellte blutzuckersenkende Wirkung der Guanidine veranlaßte E. FRANK, diese Stoffe für die Diabetesbehandlung dienstbar zu machen. Da die Guanidine stark toxisch wirken und die Hypoglykämie beim Tiere von Krämpfen begleitet ist, mußten Guanidinderivate gesucht werden, die einen ähnlichen hypoglykämischen Effekt, aber ohne toxische Schädigungen besitzen. So gelangte FRANK nach sehr mühsamen, vielfach variierten Vorversuchen zu dem Dekamethylendguanidin mit der Formel



Eine gewisse Verbesserung stellt das eine CH_2 -Gruppe mehr enthaltende Synthalin B dar. Beim maximaldiabetischen Hunde wird unter starker Blutzuckersenkung die Glykosurie ganz oder weitgehend zum Verschwinden gebracht. Anstiege im RQ nach Zuckerzufuhr sprachen auch für eine vermehrte Zucker-verbrennung. Die Guanidine wirken auf das Pankreas anscheinend als Peitsche (REINWEIN). Allerdings waren auch hier starke toxische Nebenwirkungen vorhanden (vgl. vor allem STAUB, BERTRAM und DALE). Diesen Gefahren beim Menschen suchte FRANK durch Wahl kleiner Dosen in auf- und absteigender Menge mit eingeschalteten Pausen vorzubeugen. Er empfahl folgendes Vorgehen:

1. Tag: 3×5 mg, 2. Tag: $2-3 \times 10$ mg, 3. Tag: 3×10 mg, 4. Tag: Pause, 5.—7. Tag: 3×10 mg, 8. Tag: Pause.

FRANK gab an, mit seinem Synthalin bis zu 40 Einh. Insulin ersetzen zu können. Als großer Übelstand erwiesen sich von vornherein die dyspeptischen Nebenwirkungen (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen usw.), die bei etwa 50% der Kranken beim ursprünglichen, etwas weniger häufig beim Synthalin B auftraten.

Durch gewisse Zusätze von Decholin, Cholactol, Calciumcarbonat usw. gelang es in manchen Fällen, die Nebenerscheinungen zu unterdrücken oder abzuschwächen. Seltener, aber weit bedenklicher waren schwere Leberschädigungen (MORAWITZ und ADLER, BERTRAM u. a.).

Daß Synthalin sogar tödlich wirken kann, zeigt eine sehr eindrucksvolle Beobachtung von UMBER (Z), in der ein 57jähriger Diabetiker nach 40 Tabletten Synthalin (= 0,400 g), die er in selbstmörderischer Absicht auf einmal nahm, trotz reichlicher intravenöser Strophantin- und Zuckerzufuhr nach 30 Stunden starb. Bei der Autopsie wurde eine vollkommen glykogenfreie Leber mit schwer geschädigten Leber- und KUPFERSchen Sternzellen gefunden.

Trotz solcher Nebenwirkungen und Gefahren, die erst allmählich richtig gewürdigt wurden und z. B. in Amerika zum Verbot der Einführung des Mittels führten, wurde Synthalin zunächst enthusiastisch begrüßt und an sehr zahlreichen Stellen vor allem in Deutschland angewendet. Über die Erfahrungen der Würzburger Klinik berichteten REINWEIN und FEIGENHEIMER. In 40% mußte die Behandlung wegen Dyspepsie abgebrochen werden, nur in 20—30% war ein sicherer Einfluß auf die Glykosurie und Hyperglykämie da. Vor allem konnten aber nicht 40—50 g (nach FRANK), sondern höchstens 15 g Zucker aus

dem Harn zum Verschwinden gebracht und höchstens 20 Einh. Insulin ersetzt werden.

Im Laufe der Jahre nahmen die skeptischen Stimmen immer mehr zu. Vor allem wurde auch auf den Mangel an Wohlbefinden, Gewichtszunahme und steigender Leistungsfähigkeit hingewiesen, so daß heute von der anfänglichen Begeisterung so gut wie nichts mehr übrig geblieben ist.

Der Indikationsbezirk hat sich immer mehr eingeengt. Es bleibt nach ziemlich übereinstimmendem Urteil fast aller kompetenter Beurteiler nur ein kleiner Kreis von Kranken mit einer Zuckerausscheidung von maximal 20 g, die um jeden Preis die Insulinspritze vermeiden wollen und die Nachteile des Synthalins in Kauf nehmen. Die Zahl solcher Kranken nimmt bei uns von Jahr zu Jahr ab, so daß das Synthalin in einigen Jahren wohl ganz verschwinden wird. JOSLIN erwähnt in der neuesten Auflage seiner Diabetesmonographie das Präparat überhaupt nicht mehr.

Was für die Synthaline gesagt wurde, gilt auch für ähnliche oder gleiche Guanidinpräparate mit anderem Namen wie Antikoman, Omalkan, Glucorment usw.

Altbekannt ist die *Hefetherapie* des Diabetes. Sie ist aber in den Händen kritischer Untersucher stets wirkungslos gewesen (vgl. z. B. v. NOORDEN und ISAAC). In neuerer Zeit hat BECHERT (unter ROSTOSKI) wieder für die Hefetherapie eine Lanze gebrochen. Er gab 60 Diabetikern wochenlang täglich 40 bis 60 g Hefe und sah dabei in einem Drittel der Fälle eine günstige Wirkung auf Zuckertoleranz und Blutzucker. Der Effekt soll aber erst nach frühestens einer, meist 2—4 Wochen eintreten, ein Umstand, auf dessen Nichtbeachtung die früheren Mißerfolge anderer Kliniker zurückgeführt werden. Die Beweiskraft der BECHERTSchen Beobachtungen leidet dadurch, daß sie fast ausschließlich an ambulanten Kranken durchgeführt wurden.

Auf der Suche nach Insulinersatzpräparaten wandte man sich auch den sog. Glykokininen zu. Es sind das blutzuckerherabsetzende Substanzen, die COLLIP-Toronto mit Hilfe des üblichen Verfahrens der Insulinherstellung aus fast allen Gemüsen und manchen Obstarten gewinnen konnte. Die chemische Natur ist unbekannt, wohl auch nicht einheitlich. Vielleicht handelt es sich zum Teil um Galegin (REINWEIN). Sie wirken oral und senken den Blutzucker sehr langsam, manchmal nach vorheriger Steigerung. Es ist nicht ausgeschlossen, daß derartige Substanzen bei der günstigen Wirkung der Gemüse eine Rolle spielen. Therapeutische Versuche sind lediglich mit dem Myrtillin, der wirksamen Substanz der Heidelbeeren, einem alten Volksheilmittel in den österreichischen Alpenländern, angestellt worden (EPPINGER, MARK und WAGNER). Die Wirkung ist aber so schwach und unsicher, daß zumal nach der Ablehnung durch JOSLIN dieser Weg nicht weiter verfolgt wurde. Im Schatten des überragenden Insulins haben wohl auch alle derartigen Bestrebungen wenig Aussicht.

Auch ein paar andere Medikamente haben nur noch historisches Interesse. Das gilt vor allem vom Opium, das früher in langen Kuren gegeben wurde und wegen seiner sedativen Komponente auf dem Wege über das Nervensystem bei psychisch und vegetativ labilen Diabetikern zweifellos manchmal günstig wirkte. NAUNYN (Z) rühmte es und PETRÉN (Z) trat sogar nach der Entdeckung des Insulins noch einmal warm dafür ein. Sicher ist, daß bei der genannten Gruppe von Zuckerkranken zeitweise ausgesprochene Sedativa, wie Luminal, einen günstigen Effekt auf die psychogene Komponente der Glykosurie besitzen und dann auch — natürlich nur kurzfristig — verwendet werden sollten. Sympathicusdämpfend wirkt manchmal auch das Gynergen. Es kann sogar die Insulinwirkung verstärken (REINWEIN).

Blutzuckersenkungen sind auch mit Salicylaten, Diuretin und Pyramidon zu erzielen, besitzen aber keine therapeutische Bedeutung.

Interessant sind die Wirkungen gewisser Spurenelemente wie *Nickel*, *Kobalt* (BERTRAND und MÄCHBOEUF), *Thallium* (BUSCHKE) und vor allem *Kupfer* (SCHNETZ, dort auch weitere Literatur).

SCHNETZ konnte zeigen, daß kleine Cu-Mengen (10—20 mg) eine Senkung der diabetischen Hyperglykämie und Glykosurie und in langdauernden Versuchen eine Einsparung bis zu 40 Einh. Insulin bewirken können. Nach Aussetzen der Darreichung verschlechterte sich die Stoffwechsellage wieder. In Fällen von cholangiogenem gastroduodenalem Diabetes verwandte SCHNETZ eine Kombination von Cu und Pankreon mit Zusätzen von Vitamin B₁ und C mit angeblichem Erfolge. Nach den Untersuchungen von DUNCAN und Mitarbeitern soll das aus der Duodenalwand gewonnene Sekretin (vgl. vor allem LA BARRE und Mitarbeitern) den Diabetes günstig beeinflussen. Bisher ist es aber mit all diesen Substanzen nur bei therapeutischen Ansätzen geblieben, von denen sich noch nicht sagen läßt, ob ihre weitere Verfolgung überhaupt lohnt.

Bezüglich verschiedener anderer Substanzen, die als wirksam angegeben wurden und zum Teil noch werden, sei auf v. NOORDEN und ISAAC (Z) sowie SCHNETZ verwiesen.

Schließlich sei noch die *Proteinkörpertherapie* von G. SINGER erwähnt, der über günstige Resultate von Caseosaninjektionen zumal bei Gangrän und Abscessen von Diabetikern berichtete. Fast alle Nachprüfer wie FALTA, v. NOORDEN, BERTRAM kamen aber zu einer Ablehnung dieser Methode, die nirgends Eingang gefunden hat (vgl. aus den letzten Jahren MAIER-WEINERTSGRÜN).

b) Arbeitstherapie.

Der günstige Einfluß der Muskeltätigkeit auf die Stoffwechsellage der Zuckerkrankheit ist schon seit WUNDERLICH und TROUSSEAU bekannt. Untersuchungen beim Gesunden stellten die Ursachen für die Steigerung des Kh-Umsatzes fest. Die Zuckermobilisierung in der Leber wird entweder reflektorisch oder chemisch erhöht (BÜRGER), der Zuckerverbrauch im arbeitenden Muskel wird gesteigert. Wahrscheinlich wird auf zentralnervösem Wege auch die Insulinproduktion angeregt (LA BARRE). Hinterher kommt es zu einer Glykogenresynthese in Muskel und Leber und einer verstärkten Ketolyse (KRAINCK und MÜLLER).

Wie BÜRGER, GRAFE und SALOMON u. a. feststellten, wirkt die Muskelarbeit aber nicht gleichsinnig günstig auf den Diabetiker. Entscheidend ist die Größe der Leistung, die Schwere der Krankheit und der allgemeine Kräftezustand. Im allgemeinen kann man sagen, daß die schweren und elenden Diabetiker mit einer Verschlechterung der Stoffwechsellage reagieren schon bei an und für sich geringen Leistungen. Am ungünstigsten wirkt in dieser Richtung anscheinend die Acidosis. Umgekehrt reagiert der leichte Diabetiker auf eine mittlere Arbeit mit einer Senkung von Blut- und Harnzucker (BÜRGER) und einer respiratorisch nachgewiesenen verbesserten Verbrennung von Zucker (GRAFE und SALOMON). Mit diesen Feststellungen waren die Richtlinien für die Arbeitstherapie, soweit sie in Muskeltätigkeit besteht, gegeben. Durch die Insulintherapie ist teils eine Vereinfachung, teils eine Komplikation geschaffen worden. Eine Vereinfachung insofern, als eine Normalisierung des Kh-Stoffwechsels bei passender Nahrungs- und Insulinzufuhr ermöglicht wird und so die Unterschiede zwischen schwerer und leichter Form verwischt werden. Eine Erschwerung dadurch, daß die hypoglykämische Wirkung des Insulins oft in nicht voraussehender Weise durch die Muskelarbeit verstärkt werden kann, so daß durch Addition beider Faktoren sehr unangenehme toxische Erscheinungen entstehen können. Während leichte körperliche Tätig-

keit wie Spazierengehen, außer in ganz schweren Fällen und bei sehr elenden Kranken, schon bei dekompensierter Stoffwechsellage möglich und meist auch nützlich ist, muß jeder etwas stärkeren Muskeltätigkeit eine Normalisierung des Kh-Stoffwechsels vorausgehen.

Ist dazu Insulin erforderlich, so ist unbedingt zu vermeiden, daß dabei Dosen gewählt werden, die schon an und für sich pathologisch niedrige Blutzuckerwerte zeitigen. Diese Gefahr ist um so größer, je höher die Dosen und je niedriger die zugemessenen Kh-Mengen liegen. Wie im einzelnen Falle die zu leistende Arbeit (sehr schwere kommt nur für sehr leichte Diabetiker in Betracht) auf den Blutzucker zusätzlich wirkt, läßt sich im Einzelfalle schwer voraussagen. Im allgemeinen sind Kranke mit sehr labilem Blutzucker, die schon bei der Einstellung deshalb Schwierigkeiten machen, besonders gefährdet. Die übliche klinische Einstellung kann leicht zu häuslichen Verordnungen führen, welche der später zu leistenden Arbeit keine genügende Rechnung trägt. Es empfiehlt sich deshalb in der Klinik schon Arbeitsversuche zu machen (BÜRGER) oder, wie wir es oft machen, die Kranken auf größere Spaziergänge zu schicken. Besonders zweckmäßig sind in dieser Richtung die in dem von G. KATSCH geleiteten Diabetikerheim in Garz auf Rügen vorhandenen Einrichtungen (Zus. bei KATSCH sowie BANSE und SPICKERNAGEL). Hier sind Arbeitsmöglichkeiten in der verschiedensten Art vorhanden, so daß die Dosierungen gegeben werden können, wie sie später bei der jeweiligen Berufstätigkeit in Betracht kommen. Dabei ist es sehr wichtig, auch die Kreislauforgane genau zu überwachen, am besten durch elektrokardiographische Kontrollen (BRAUCH und SCHULTZ). Daß auch das Training eine große Rolle spielt, ist selbstverständlich. Ebenso kommt es natürlich auch sehr auf den guten Willen an.

Es trifft sich beim Diabetiker besonders günstig, daß bei den Arbeitern der Hand die damit verbundene Muskeltätigkeit zugleich ein ausgezeichnetes Therapeuticum ist.

c) Die balneologisch-klimatologische Behandlung.

Es kann keinem Zweifel unterliegen, daß sich gewisse Badeorte mit Recht des Rufes erfreuen, bei Zuckerkranken mit ihren Heilquellen günstig zu wirken. Es sind das die einfachen alkalischen Wässer in Neuenahr, Salzbrunn, Vichy u. a., alkalisch-sulfatische Quellen in Karlsbad, Marienbad, Mergentheim, Tarasp und Kochsalzquellen in Homburg, Kissingen, Salzschlirf. Überprüfungen der Stoffwechsellage vor und nach einer Trink- und Badekur an einem der genannten Orte zeigen, daß vor allem bei leichten und mittelschweren Fällen deutliche Toleranzverbesserungen auftreten, wofür v. NOORDEN und ISAAC (Z) (dort auch weitere Literatur) ein paar eindrucksvolle Beispiele geben, allerdings daneben auch andere, in denen diese günstigen Wirkungen ausblieben oder sich in ihr Gegenteil verkehrten. Unklar und strittig sind in mancher Beziehung nur die Ursachen solcher Erfolge. Sicher ist es wohl, daß hier viele Faktoren zusammenkommen, allgemeiner und spezieller Art. Sehr wesentlich ist sicher die Ausspannung und Entspannung als solche, das *procul negotiis* mit allen seinen Aufregungen, Hetzen und sonstigen körperlichen und seelischen Belastungen. Der psychische Faktor kann vor allem bei labilen, zarten Menschen nicht hoch genug veranschlagt werden. Eine gewisse Rolle spielen wohl auch klimatische Faktoren wie Höhenlage, vermehrte Einwirkung von Licht, Luft und Sonne und reichliche körperliche Betätigung. Sicher ist auch die oft gewissenhaftere Einhaltung diätetischer Vorschriften von Bedeutung. Für eine richtige Einstellung eignen sich solche Kuren nicht, es sei denn, daß Sanatoriumsaufnahme erfolgt. Im übrigen sollte, worauf FALTA mit Recht hinweist, die Einstellung stets vorher zuhause erfolgen.

Die interessanteste Frage ist natürlich die, ob auch spezifische Einflüsse der verschiedenen Quellen auf den Kh-Stoffwechsel vorhanden sind. Neuere experimentelle Arbeiten sprechen dafür. Schon früher hatten ARNOLDI und ROUBITSCHKEK (Lit. und eigene Beobachtungen bei KÜHNAU, STRANSKY und WIENSKOWSKI) für das Karlsbader Wasser in einigen Fällen Senkungen des Blutzuckerspiegels und Erhöhungen der Alkalireserve angegeben. Für die Kissinger Quellen haben wir das in unserer balneologischen Forschungsstelle nicht bestätigen können. Ebensowenig gelang es bei genau eingestellten Kranken durch Kissinger Rakoczy in der Klinik eine Toleranzverbesserung zu erzielen (GRAFE). Überzeugender wirken neuere Tierversuche von STRANSKY und WIENSKOWSKI (Lit.). STRANSKY fand Glykogenanreicherungen in der Leber von Kaninchen und Ratten sowie gesteigerte Wirkung von Leber- und Serumfermenten nach Zusatz von Karlsbader Sprudel. Allerdings waren die Ausschläge im Durchschnitt nicht groß, sie fehlten ohne erkennbaren Grund in einzelnen Fällen völlig. WIENSKOWSKI (unter VOGT) prüfte bei Kaninchen, die auf eine Kartoffelstandardkost gesetzt waren, die Einwirkung einer 8tägigen Brunnenbehandlung, bei der 30—50 ccm durch die Schlundsonde gegeben wurden, auf die Dextrosebelastungskurve. Geprüft wurden Kissinger Rakoczy, Homburger Elisabethbrunnen, Salzbrunner Oberbrunnen, Mergentheimer Wilhelmsquelle, Neuenahrer Sprudel und Karlsbader Mühlbrunnen. In allen Fällen wurden Erniedrigungen der Blutzuckerbelastungskurve, zum Teil auch der Nüchternwerte gefunden, während interessanterweise bei Verwendung der entsprechenden künstlichen Salze die Wirkung ausblieb. Ähnliche Versuche hatten mit gleichem Ergebnis schon vorher GEIGER und KROPF, PFANNENSTIEHL (für das Fachinger Wasser) u. a. angestellt. An Theorien zur Erklärung der günstigen Wirkung der Mineralwässer auf den Kh-Umsatz der Versuchstiere hat es nicht gefehlt. Am wahrscheinlichsten sind wohl Änderungen im Elektrolytgleichgewicht durch die Ionen der Wässer (MINKOWSKI, ARNOLDI und ROUBITSCHKEK, GEIGER und KROPF u. a.). Infolge der relativ großen Mengen sind bei Tieren Ausschläge eher möglich als beim Menschen, der entsprechend hohe Mengen nicht verträgt.

Übertragungen dieser günstigen Resultate auf zuckerkrankte Menschen sind natürlich nicht ohne weiteres möglich. Wenn unsere eigenen (nicht veröffentlichten) Versuche mit den Kissinger Quellen bisher auch negativ ausfielen, so wären doch solche Untersuchungen auf breiter Basis für die verschiedensten Mineralwässer sehr wünschenswert.

Daß die Bäder in den genannten Quellen viel ausmachen, ist sehr unwahrscheinlich, wenn auch KESTERMANN und BURGMANN bei heißen Bädern in leichten Fällen Toleranzsteigerungen, bei schweren dagegen Verschlechterungen feststellten.

So sehr auch noch manche Fragen hinsichtlich der Wirkungsweise offenbleiben, so unbestreitbar ist doch für viele Fälle der Erfolge solcher Kuren — und dieser ist für die Therapie allein maßgebend. Entscheidend ist dafür die richtige Auswahl der Kranken. Es kommen nur leichte und mittelschwere Fälle ohne Komplikationen (mit Ausnahme von Fettsucht, Leber-, Magen- und Darmerkrankungen) in Betracht. In schweren Fällen sind ausgesprochene Verschlechterungen gesehen worden, woran wohl mehr die ungünstige Tendenz der Erkrankung wie die Heilquelle beteiligt sind.

Ein günstiges Kurergebnis kann aber nur dann festgehalten werden, wenn nachher zuhause die diätetischen Zügel nicht wieder gelockert werden, wie es leider so oft infolge Verständnislosigkeit hinsichtlich der Natur des Leidens und hinsichtlich der immer nur vorübergehenden Bedeutung solcher Kuren geschieht.

d) Versuche chirurgischer und röntgenologischer Behandlung.

Die Indikationen zur chirurgischen Behandlung des Diabetes sind ohne weiteres dann gegeben, wenn ein echter Diabetes an Verletzungen, Blutungen, Absceßbildungen, Steine, Cysten und Tumorbildung des Pankreas sich angeschlossen hat. Hier findet man oft erstaunliche Besserungen und manchmal auch Heilungen, besonders da, wo ein konstitutionell und erblich gesundes Pankreas vorgelegen hat. Die chirurgische Behandlung von Komplikationen wie Gangrän, Abscessen, Furunkeln usw. stehen hier nicht zur Diskussion.

Darüber hinaus ist verschiedentlich aber auch versucht worden, die Zuckerkrankheit chirurgisch anzugehen. Die hier vorliegenden Versuche und Bestrebungen haben aber vorläufig nur ein wissenschaftliches Interesse, therapeutisch sind sie bisher bedeutungslos geblieben.

MANSFELD und SCHMIDT sahen bei Unterbindung der Ausführungsgänge der Parotitis, die gleichfalls Insulin enthält, bei Hunden mit SANDMEYERSchem Diabetes einen günstigen Einfluß auf Blutzucker und Glykosurie. Entsprechende Versuche beim Menschen von v. ANGYAN, SEELIG und GOHRBRANDT, HÜTTL u. a. haben aber nicht befriedigt und sind dann wieder aufgegeben worden.

Eine gewisse Berechtigung hat der Versuch einer chirurgischen Therapie des unkomplizierten Diabetes wohl nur da, wo die sonst so erfolgreiche interne Therapie ganz oder weitgehend versagt und eine Verschlimmerung der Krankheit nicht verhindern kann. In solchen Fällen sind nach günstigen Vorversuchen beim experimentellen Pankreasdiabetes des Hundes auch beim Menschen chirurgische Einwirkungen auf die Nebenniere in Form von halbseitiger Nebennierenentfernung oder von Entnervung und Splanchnicektomie mit gutem Erfolg vorgenommen worden.

CHABANIER, BREHAUT und DONOSO berichten in dieser Beziehung über einen erstaunlich guten Erfolg.

Ein lange genau beobachteter 58jähriger Diabetiker, der bei 90 g Kh-Zufuhr nicht einmal mit 360—390 Einh. Insulin aglykosurisch zu machen war, verschlechterte sich immer mehr, so daß er sich zur Operation entschließt. Nach einer linksseitigen Splanchnicektomie verschwinden Glykosurie, Acetonurie und Hyperglykämie und eine vollkommene dauernde Normalisierung des Kh-Umsatzes gelingt auf der Basis der früheren Kost mit 60 Einh. Insulin.

Auch von *strahlentherapeutischer* Seite ist versucht worden, den Diabetes günstig zu beeinflussen. Ältere Versuche mit Bestrahlungen von Pankreas von STEPHAN u. a. (Lit. bei MEYER) haben in einzelnen Fällen günstige Wirkungen auf die Stoffwechsellage erkennen lassen. Bei Einhaltung ganz exakter Versuchsbedingungen bei ganz genau eingestellten Diabetikern bleiben aber die Erfolge aus (vgl. z. B. FRANKE). Das gleiche gilt auch für die Bestrahlung der Nebennieren. Günstiger sind vielleicht die Erfolge bei Bestrahlung von Nebennieren und Hypophyse mit kleinen Dosen (von HUTTON bei 157 Kranken mit Diabetes und essentieller Hypertonie) sowie von der Hypophyse allein (vgl. z. B. MILELLA). Gerade beim hypophysären Diabetes oder einer hypophysär bedingten Insulinresistenz erschien es aussichtsreich, eine Überfunktion der Hypophyse radiologisch zu bekämpfen. Wir sahen in unserer Klinik dabei aber ebenso wenig Erfolge wie FALTA. Auch eine gleichzeitige Bestrahlung von Hypophyse und Thymus, über die das Kh-Hormon der Hypophyse nach BOMSKOW sich auswirken soll, hat sich uns in einem Falle sehr lange beobachteter, schwerer Insulinresistenz nicht bewährt.

Trotz der bisher überwiegenden Mißerfolge, die vielleicht auf einer noch nicht richtig gewählten Dosierung beruhen, sollte die Röntgentherapie gerade in schwereren, intern nicht befriedigend zu beeinflussenden Fällen von vorwiegend oder rein extrainsulinärem Diabetes weiter versucht werden.

e) Diabetikerfürsorgestellen und soziale Probleme des Diabetes.

Der D. m. mit seinen mindestens 300000 Kranken in Deutschland ist zumal auch in Anbetracht der stetigen Zunahme eine echte Volkskrankheit, deren Bekämpfung mit allen Mitteln anzustreben ist. Zwischen dem theoretisch möglichen fast 100%igen Erfolg und dem praktisch bisher erreichten klafft noch eine weite Lücke, die ausgefüllt werden muß. Die klinische Behandlung, selbst wenn sie häufig wiederholt wird, stellt nur eine bedeutungsvolle Episode dar. Das Wichtigste bleibt die Betreuung der Kranken in ihrem häuslichen Milieu. Diese ist aber nur dann wirklich erfolgreich, wenn alle daran beteiligten Stellen und Persönlichkeiten voll ihre Pflicht tun. Der Krankenhauesarzt hat nicht nur die Regularisierung des Kh-Stoffwechsels vorzunehmen, sondern auch den Kranken durch Belehrung über die Natur der Krankheit, ihre Äußerungen und Gefahren mündlich und schriftlich aufzuklären und ihm genaue, auch praktisch gut durchführbare Verordnungen schriftlich mitzugeben. Sie müssen in gewissen Abständen von Wochen und Monaten immer wieder am besten an Hand von Blutzuckerbestimmungen überprüft werden, da sowohl Besserungen wie Verschlechterungen der Stoffwechsellage möglich sind und entsprechende Korrekturen von Diät und eventuell Insulinmenge vorgenommen werden müssen. Das ist weitgehend Aufgabe der Ärzte außerhalb der Kliniken. Die Erfahrungen haben aber gezeigt, daß diese Versorgung und vor allem auch die Zuverlässigkeit der Kranken keineswegs ideal sind. Daher hat es sich als notwendig erwiesen, Diabetikerfürsorge- und -beratungsstellen einzurichten zur Unterstützung von Ärzten und Kranken. GOTTSCHALK hat sie zuerst in Stettin eingeführt. Kliniken, Polikliniken und große Krankenhäuser, sowie die Millionenstädte haben sie in zunehmender Zahl errichtet. Über eine besonders großzügige und segensreiche Organisation verfügt in dieser Richtung Berlin (BERNHARDT, Dr. GREIFF) (etwa 15000 Zucker Kranke). Die an unserer Klinik seit 1935 eingerichtete Stelle betreut bereits etwa 800 Kranke, die meist aus der klinischen Behandlung übernommen wurden (vgl. STRIECK).

Ähnlich wie bei der Lungenfürsorge handelt es sich nicht um eigentliche Behandlungsstellen — die Behandlung liegt nach wie vor in der Hand der praktischen Ärzte — sondern um Kontroll- und Beratungsstellen, vor allem auch zur Vornahme der für die Beurteilung der Therapie und Prognose so wichtigen Blutzuckerbestimmungen, die trotz vereinfachter Methoden in der Praxis nur sehr selten vorgenommen werden können. Vielfach sind die Ärzte auch froh, wenn ihre Kranken bei solchen Untersuchungen auch entsprechende Anweisungen mitbekommen. Mit Zustimmung der Ärzte kann so auch zum Teil ambulante Therapie getrieben werden.

Die Erfahrungen haben allerorts gezeigt — es gilt das auch besonders für Würzburg — daß die so doppelt betreuten Kranken hinsichtlich Entwicklung ihrer Krankheit weit besser fahren, als wenn sie diese Hilfe entbehren müssen.

Die Diabetikerberatungsstellen haben aber noch eine Fülle anderer, vorwiegend sozialer Aufgaben (vgl. zusammenfassend LYON, BANSE und SPICKER-NAGEL). Zunächst gilt es, die Kranken bei Erlangung der nötigen Nahrungsmittel (jetzt im Kriege durch Atteste für zusätzliche Nahrung) und des notwendigen Insulins zu unterstützen. Glücklicherweise sind die Zeiten vorüber, in denen die Versicherungsträger, seien es Krankenkasse, Versicherungsanstalten oder Fürsorgeverbände sich weigerten, die oft recht erheblichen Kosten des Insulins dauernd zu tragen. Heute wissen sie, daß sie dazu verpflichtet sind. Manche Krankenkassen allerdings steuern die Diabetiker nach $\frac{1}{2}$ Jahr aus und geben keine Insulinbeihilfe mehr. Trotzdem ist es hin und wieder nötig, auch Insulin,

das für solche Zwecke von großen Firmen in dankenswertem Umfange zur Verfügung gestellt wird, an besonders Bedürftige kostenlos abzugeben.

Eine sehr wichtige Frage ist die Beratung hinsichtlich einer geeigneten Arbeit. Während um die Jahrhundertwende fast alle zuckerkranken Arbeiter der Hand meist als unbrauchbar erachtet wurden, sind nach den neuesten Statistiken der UMBERSchen Klinik (GEBAUER und SCHWEDER) 73%, der Berliner Diabetikerzentrale 87%, in Garz sogar 90% der männlichen Zuckerkranken als voll arbeitsfähig beurteilt worden. Die Auswahl der Arbeit und die Einarbeitung ist dabei von großer Bedeutung. G. KATSCH hat in dieser Richtung in dem Diabetikerheim in Garz auf Rügen eine mustergültige Einrichtung geschaffen. Hier wird in den dem Heim angeschlossenen landwirtschaftlichen und handwerklichen Betrieben produktive Arbeit geleistet.

Bei insuliniierten Diabetikern sind in der Berufswahl oft besondere Vorsichtsmaßregeln geboten, und zwar hinsichtlich der Möglichkeit einer Hypoglykämie, in der die Kranken sich oder ihre Umgebung gefährden können (UMBER). Es gilt das für fast alle Berufe, die mit Bedienung von Maschinen verbunden sind in Fabrikräumen, in Autos, im äußeren Eisenbahnbetriebe (auf Lokomotiven, im Fahrdienst, in Stellwerken, Streckendienst usw.), ferner für solche, die vollkommene Bewegungssicherheit und Schwindelfreiheit voraussetzen (Dachdecker, Schornsteinfeger, Maurer, Feuerwehrlaute, Akrobaten, Operationsdiener usw.).

Sehr wichtig für die Erhaltung der Dienstfähigkeit sind häufige Heilverfahren. Über besonders günstige Erfolge berichtet die Reichsbahnversicherungsanstalt (WESKOTT). Auch die Kantinen großer Werke müssen in größerem Umfange als es bisher noch der Fall ist, Diabetikerkost verabreichen. Mit der Einrichtung der Betriebsärzte, die vorläufig nur fakultativ ist, später aber obligatorisch werden soll, wird wohl auch hier eine durchgreifende Wandlung möglich sein. Während früher bei Diabetikern die Invalidisierung die Regel war, wird sie heute immer mehr zur Ausnahme. In dem Krankengut von UMBER und KATSCH sind es nur noch etwa 3—5% solcher Kranker mit einfachem Diabetes. Ähnliche Zahlen gelten für unsere Kranken. Bei Komplikationen mit schweren Kreislaufkrankungen, Nierenleiden, Gallenerkrankungen, Gangrän und großen Amputationen wird sie natürlich nur selten zu umgehen sein.

Während früher Zuckerkranken von der Lebensversicherung meist ganz ausgeschlossen waren, ist heute die Mehrzahl der Durchschnittsfälle mit entsprechender Zusatzprämie versichert (vgl. z. B. DOLL, dort auch Literatur). In der mittelschweren Gruppe, welche weitaus die Mehrzahl der versicherten Zuckerkranken umfaßt, entspricht die Sterblichkeit etwa der erwarteten oder es ist sogar ein gewisser Sterblichkeitsgewinn vorhanden, in der Gruppe der schweren Fälle ist ein geringer, bei den leichten Fällen allerdings ein bis 90% betragender Sterblichkeitsverlust über die erwartete Mortalität vorhanden (CRAGIN). Gerade die großen Lebensversicherungsgesellschaften verfügen über ein außerordentlich wertvolles Material zur Beurteilung des Diabetes in den verschiedenen sozialen Milieus (vgl. z. B. Transactions of the internat. Congres of Life Assurance Medic. London 1935).

VI. Die Prognose des Diabetes mellitus.

Noch vor 30 Jahren galt der Diabetes als eine sehr gefährliche Krankheit, die, je früher sie auftrat, um so rascher zum Tode führte. Mit der Entdeckung des Insulins im Jahre 1922 ist das mit einem Schlage anders geworden. Theoretisch ist damit die Krankheit durch äußere Zufuhr des im Körper nicht in genügender Menge gebildeten Insulins in jedem Falle heilbar geworden, wobei

unter heilbar nicht eine restitution ad integrum, wohl aber eine völlige Beseitigung der subjektiven und objektiven Krankheitszeichen, ähnlich wie bei der perniziösen Anämie unter der Leberbehandlung, verstanden ist.

Leider klappt aber auch heute noch eine große Differenz zwischen den theoretisch möglichen und den praktisch tatsächlich erzielten Erfolgen.

Man sollte denken, daß die günstigen Resultate der neuzeitlichen Diabetesbehandlung sich vor allem in einer deutlich gebesserten Todesstatistik für diese Krankheit äußern sollte.

Leider ist aber, wie aus folgender Abb. 15 von JOSLIN, die an der Hand des großen Materials der Amerikanischen Metropolitan life assurance Company aufgestellt ist, das Gegenteil der Fall.

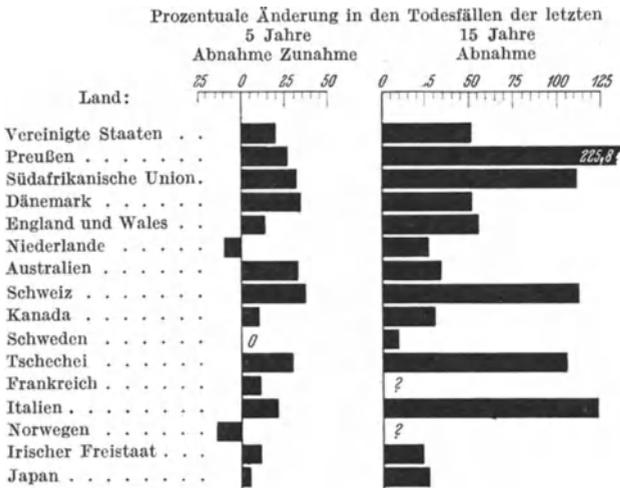


Abb. 15. Prozentuale Änderung in den Todesfällen im Zeitraum 1929/30—1934/35 (5 Jahre) und von 1919/20—1934/35 (15 Jahre). (Nach JOSLIN.)

gung gekommen, ist an sich berechtigt, erklärt aber das gewaltige Anschwellen der Zahlen nicht, denn selbst im letzten Jahrzehnt (1930—1935) war noch eine durchschnittliche Steigerung von etwa 20% vorhanden, nur in Holland und Norwegen sanken die Zahlen etwas und in Schweden blieben sie konstant. Für Amerika hat JOSLIN in den Jahren 1920—1922 jährlich 5,45, für 1922 bis 1932 12,55 jährliche Todesfälle pro 100000 Einwohner festgestellt. In Holland ist die Mortalität von 1903—1937 auf das 4fache angestiegen (BEEK und GROEN). Übereinstimmend in fast allen Ländern, am stärksten in England, hat die Sterblichkeit der diabetischen Frauen unverhältnismäßig stärker zugenommen wie die der Männer. Ähnliches gilt für Wien (FÜRTH). Auch in den letzten Jahren sind die Zahlen weiter im Anstieg, 1937 starben in Deutschland in den Städten 6278, 1938 6469 Kranke = 2% auf 10000 Einwohner. Damit steht, wenn man von Verunglückungen und Selbstmorden absieht, die Zuckerkrankheit an 7. Stelle der zum Tode führenden Krankheiten.

Ursache dieser erschütternd hohen, immer noch weiter ansteigenden Zahlen ist das noch viel stärkere Ansteigen der Morbiditätsziffern (vgl. S. 483).

Will man somit Anhaltspunkte über die tatsächlichen Erfolge der gegenwärtigen Diabetestherapie gewinnen, so muß das große Material des gleichen Autors in den verschiedensten Behandlungsperioden ausgewertet werden. Am

Sie zeigt, daß in den letzten 15 Jahren, gerechnet rückwärts ab 1935, die Todesfälle an Diabetes in allen Ländern gewaltig zugenommen haben, am stärksten in Preußen (+226%), im Durchschnitt um etwa +50%, und zwar gilt dies im Prinzip, wenn auch im Ausmaße schwankend, für alle Länder mit Ausnahme von Norwegen. Der Einwand, daß in den ersten Jahren dieses Zeitraums das Insulin noch nicht entdeckt und in den folgenden noch nicht genü-

eindrucksvollsten ist das durch JOSLIN geschehen. Die Mortalität seiner Zuckerkranken war folgende:

Tabelle 18.

	Mor- talität %	Durch- schnitt- liches Lebens- alter beim Tode Jahre	Durch- schnitt- liche Dauer der Krankheit beim Tode Jahre
Periode I. 1898—1904 (NAUNYN-Ära) (325 Todesfälle) . . .	18,1	44,5	4,9
Periode II. 1914—1922 (ALLEN-Ära) (835 Todesfälle) . . .	8,7	46,7	6,1
Periode III. 1922—1925 (erste Insulinära) (535 Todesfälle) .	5,8	54,3	7,6
Periode IV. 1926—1930 (mittlere Insulinära) (898 Todesfälle)	4,0	60,0	8,4
Periode V. 1930—1935 (letzte Insulinära) (981 Todesfälle) .	?	62,8	11,0

Die letzten 2 Stäbe von Tab. 18 geben Auskunft über das durchschnittliche Lebensalter der Verstorbenen und die durchschnittliche Dauer der Krankheit beim Tode. In der Zahl der Todesfälle sind nicht nur JOSLINS eigene, sondern auch die seiner Schüler und zahlreicher anderer Kollegen enthalten. Die Besserung der Zahlen auf der ganzen Linie ist eklatant. Die günstigsten Zahlen und die zur Zeit wohl maximalsten Erfolge wurden von JOSLIN bei Ärzten erreicht mit Durchschnittstodesaltern von 56,9 Jahren in Periode I und II, 65,9 Jahren in Periode III und IV und 68,5 Jahren in Periode V. Diese hohen Zahlen, die weit über den Durchschnittsaltern der sonstigen Toten liegen, zeigen, wie wesentlich die Prognose von der Kenntnis und sorgfältigen Behandlung der Krankheit abhängt.

Über die durchschnittliche Lebenserwartung der Zuckerkranken gegenüber der übrigen weißen Bevölkerung in Amerika gibt die nebenstehende Tabelle JOSLINS¹ Auskunft.

Stichtag ist der Beginn des Leidens jenseits des 10. Lebensjahres. Aus diesen Zahlen geht die ungünstige Prognose des D. m. der ersten Lebensjahrzehnte gegenüber dem Verhalten der übrigen Bevölkerung klar hervor. Die Differenz vermindert sich mit zunehmendem Alter von 25 auf 4 Jahre.

Die mitgeteilten Zahlen JOSLINS an einem Material von Tausenden von Kranken sind allerdings die günstigsten der Literatur. Sie beziehen sich nicht nur auf den Diabetes an sich, sondern auch auf alle Komplikationen und Begleitkrankheiten, ganz unabhängig davon, ob sie in irgendeiner Beziehung zum Grundleiden stehen oder nicht. Auf den eigentlichen Diabetestod, das Koma, entfallen von den 4% Mortalität nur etwa 10%.

Sehr günstig sind auch die Zahlen von MACLAN (4,1) der Mayoklinik (5% bei 840 Kranken). In unserem Würzburger Material von 1860 Fällen sind es 6,4% (REINWEIN und MARKERT, JACOB). Dabei ist das Durchschnittsalter von 54 Jahren in dem Zeitraum von 1924—1930 auf 59,5 Jahre im letzten Dezennium (1930—1940) gestiegen. In dem Marburger Material (754) waren es 7%. Die gleiche Zahl erreichte JOHN.

¹ Bearbeitet mit dem statistischen Büro der Metropolitan Life Insurance Company.

Tabelle 19. Lebenserwartung der Diabetiker gegenüber Gesunden.

Alter	Lebens- erwartung für USA. (gesunde weiße Bevölkerung) Jahre	Lebens- erwartung der Diabetiker (JOSLIN) Jahre	Differenz zu Ungunsten der Diabetiker Jahre
10	57	32	— 25
20	47	26	— 21
30	39	23	— 16
40	31	19	— 12
50	23	13	— 10
60	15	9	— 6
65	12	8	— 4

Sehr viel höher sind die Zahlen für andere Kliniken und Krankenhäuser (Lit. bei BERTRAM), in der Kölner Klinik waren es sogar 29%. Die außerordentlich große Streuung der Zahlen ist wohl kaum in der verschiedenen ärztlichen Kunst in der Klinik als vielmehr in der Verschiedenartigkeit des Krankengutes, des Zeitpunktes des Klinikeintritts und der ärztlichen Versorgung außerhalb zu suchen.

Die Verteilung auf die einzelnen Todesursachen und der Wandel durch das Insulin geht sehr eindrucksvoll aus der folgenden (gekürzten) Tabelle 20 von JOSLIN, die sich auf 3575 Todesfälle bezieht, hervor.

Tabelle 20. Todesursachen bei 3575 Diabetikern (nach JOSLIN).

Art der Todesursachen	NAUNYN-Ära 1897— 31. 5. 1914		ALLEN-Ära 1. 6. 1914— 6. 8. 1922		Erste BANTING-Ära 7. 8. 1922— 31. 12. 1925		Mittlere BANTING-Ära 1. 1. 1926— 31. 12. 1929		Letzte BANTING-Ära 1. 1. 1930— 13. 3. 1935	
	Anzahl der Todes- fälle	Pro- zent- zahlen	Anzahl der Todes- fälle	Pro- zent- zahlen	Anzahl der Todes- fälle	Pro- zent- zahlen	Anzahl der Todes- fälle	Pro- zent- zahlen	Anzahl der Todes- fälle	Pro- zent- zahlen
Gesamtzahl	325	100,0	835	100,0	535	100,0	899	100,0	981	100,0
A. Durch Koma	207	63,7	347	41,6	115	21,5	97	10,8	60	6,1
B. Ohne Koma										
1. Herz-, Nieren- und Ge- fäßkrankungen	57	17,5	205	24,6	222	41,5	447	49,7	547	55,8
Arteriosklerose	57	17,5	202	24,2	219	40,9	440	48,9	543	55,4
a) Herzkrankheiten	20	6,2	82	9,8	104	19,4	220	24,5	296	30,2
b) Nierenerkrankungen	10	3,1	30	3,6	17	3,2	46	5,1	36	3,7
c) Apoplexie	10	3,1	43	5,1	41	7,7	86	9,6	105	10,7
d) Gangrän	12	3,7	35	4,2	50	9,3	73	8,1	76	7,7
2. Infektionskrankheiten im ganzen	24	7,4	106	12,7	89	16,6	142	15,8	122	12,4
Pneumonie und Entzün- dungen im Respira- tionssystem	14	4,3	64	7,7	46	8,6	74	8,3	56	7,7
Rachen und Ohr	—	—	6	0,7	4	0,7	7	0,7	7	0,7
3. Krebs	5	1,5	32	3,8	28	5,2	77	8,6	104	10,6
4. Tuberkulose	16	4,9	41	4,9	31	5,8	48	5,3	47	4,8
5. Insulinreaktionen	—	—	—	—	3	0,6	—	—	4	0,4
6. Andere Erkrankungen	6	1,8	21	2,5	22	4,0	46	5,0	44	4,4

Am bemerkenswertesten ist der Rückgang des Komats von 63,7% in der NAUNYN-Ära auf 6,1% in den Jahren 1930—1935 und das Steigen der Kreislaufkrankheiten von 17 auf 55,8%. Sehr erheblich ist auch der Anteil des Carcinoms von 1,5 auf 10,6% erhöht.

Das Koma als der schwerste Zustand der Zuckerkrankheit ist das beste Testobjekt für die Leistungsfähigkeit der heutigen Diabetestherapie. Vor der Entdeckung des Insulins bedeutete Koma mit fast 100%iger Sicherheit den Tod. Das Insulin hat in der Bekämpfung dieses gefürchteten Endzustandes einen radikalen Wandel geschaffen. BERTRAM hat 1932 aus der Weltliteratur 1007 Fälle von vollentwickeltem Koma zusammengestellt und berechnet eine durchschnittliche Mortalität von 29,1%, eine immer noch erschreckend hohe Zahl. Bei der Durchsicht der Zahlen im einzelnen fallen die gewaltigen Schwankungen in dem Material der einzelnen Autoren auf. Sie bewegen sich zwischen 5,6% (bei PETRÉN) (Z) und 73,9% (bei WEISS). JOSLIN (Z) errechnet für seine 338 Komafälle 12,1%, an der Würzburger Klinik sind es für 1924—1930 (20 Fälle) 10,3% (REINWEIN und MARKERT), für 1930—1940 (50 Fälle) 16,9% (JACOB),

es sind das 1,1% von allen in der Klinik behandelten Diabetikern. Im sog. Präkoma verloren wir überhaupt keinen Kranken.

Auffallend hoch ist die Mortalität bei einem so ausgezeichneten Kenner der Krankheit wie FALTA. Von seinen 88 Komatösen starben 62,5%, davon entfielen auf die unkomplizierten Fälle (48) 50%, auf die komplizierten (40) 77,7%. In BERTRAMS eigenem Material waren es 51,4%. Im allgemeinen haben die Großstädte die ungünstigsten Statistiken, obwohl man bei den raschen und guten Verkehrsverhältnissen genau das Gegenteil erwarten sollte, denn die Chancen der Komabehandlung sind in erster Linie eine Funktion der Zeit, sie nehmen ab mit zunehmender Dauer des Zustandes. Jenseits von 24 Stunden sind fast alle Kranken verloren.

Alle bisher mitgeteilten Zahlen bezogen sich auf Kranke in klinischer Behandlung, also unter den günstigsten Verhältnissen.

Da es sich dabei aber stets um Episoden im Verlaufe der Krankheit handelt, so bekommt man ein richtiges Bild über die tatsächlichen Erfolge der gegenwärtigen Behandlung nur durch weitere Verfolgung des Schicksals der Kranken in ihrem häuslichen Milieu. Solche Katamnesen ergeben leider sehr viel ungünstigere Ergebnisse.

Von 140 insuliniierten katamnestisch genau verfolgten Kranken unserer Beobachtung aus den Jahren 1924—1930 starben außerhalb der Klinik 43%, wobei 34% auf Privatkranke, 66% auf Kranke der allgemeinen Abteilung entfielen (REINWEIN und MARKERT). In dem Abschnitt 1930—1940 ließen sich von 696 Kranken brauchbare Angaben erhalten (JACOB). Die Mortalität war erfreulicherweise auf 31% (165 Kranke) zurückgegangen, trotz der um 4 Jahre längeren Beobachtungszeit, davon starben 78% an interkurrenten Krankheiten, 22% im Koma. Das Durchschnittsalter war von früher 50 Jahren bei an interkurrenten Krankheiten Gestorbenen in der ersten Periode auf 57 Jahre angestiegen (gegenüber 63,6 Jahren in der Klinik). Bei den im Koma draußen Gestorbenen wurde allerdings nur ein Durchschnittsalter von 51,7 Jahren erreicht, was aber gegenüber der ersten Berichtsperiode mit nur 37 Jahren eine außerordentliche Verbesserung bedeutet. Die Durchschnittsdauer des Diabetes betrug 7,3 Jahre. Ähnlich günstig sind die Zahlen von FALTA (7,7 Jahre), etwas niedriger die von KESTERMANN (6,5 Jahre), JOSLIN (5,6), BÜTTNER (5,3) und JOHN (5). Die besten Zahlen für die Mortalität der ambulanten Kranken hat UMBER, der seine Diabetiker im häuslichen Milieu durch geschulte Schwestern betreuen ließ, mit 9% aufzuweisen, und von 18,1% von JOSLIN. Von sehr ungünstigen Zahlen seien die von LABBÉ mit 50%, von HENKEL mit 44%, von MEYTHALER mit 40% erwähnt. Alle diese großen Differenzen zwischen den Resultaten in der Klinik und im häuslichen Milieu zeigen, wie außerordentlich viel noch in der ambulanten Betreuung der Diabetiker von allen Seiten geleistet werden muß. Ein weiteres wesentliches Herabdrücken der klinischen Mortalität unter 3—4% wird allerdings schwer zu erreichen sein, da in diesen Zahlen auch sämtliche Komplikationen und Begleitkrankheiten enthalten sind.

Statistiken können natürlich immer nur ein Querschnittsbild für die gesamte Krankheit liefern. Das, was vor allem interessiert, ist die individuelle Prognose im Einzelfall. Die wichtigsten, hier maßgebenden Gesichtspunkte sind folgende. Günstig sind möglichst frühzeitige Erkennung und Behandlung, mildes Auftreten der Krankheit in der Familie, das Fehlen von allen Komplikationen und Begleitkrankheiten, langes Bestehen der Krankheit ohne Tendenz zur Verschlimmerung, später Beginn, dauernd niedrige Blutzuckernüchternwerte und geringes Ansteigen bei der Belastung, vor allem aber günstige äußere Verhältnisse in der Versorgung der Kranken und bei diesen selbst genaue Kenntnis der Krankheit und ihrer Gefahren und äußerste Energie und Gewissenhaftigkeit in der Durchführung der Behandlung (vgl. die glänzenden Resultate von JOSLIN

bei seinen 300 Ärzten). C. v. NOORDEN und ISAAC erwähnen auch Kombinationen mit Fettsucht und Gicht.

Die ungünstigen Faktoren ergeben sich damit als Negativ der günstigen von selbst. Von Komplikationen und Begleitkrankheiten wirken sich schwere Infekte (besonders Pneumonie, Sepsis und Tuberkulose), Arteriosklerose mit Gangrän, Schrumpfniere und Carcinom besonders ungünstig aus. Manche dieser Komplikationen lassen sich vielleicht in Zukunft verhindern oder leichter gestalten, manche wie Infekte, Arteriosklerose, Carcinom und Schrumpfniere sind schicksalsmäßig und unabwendbar, so daß es trotz des Insulins wohl niemals gelingen wird, die Diabetestherapie auch in praxi so ideal zu gestalten wie etwa heute bei der perniziösen Anämie.

Sehr häufig sind dank der heutigen Therapie Toleranzverbesserungen. In einzelnen Fällen können sie so erheblich sein, daß fast von einer Heilung, jedenfalls von einem Latentwerden der Krankheit gesprochen werden kann (PERCIVAL, AKEREN, STRIECK). Im Weltkriege habe ich das häufiger gesehen. Bei leichten Diabetikern ist auch nach den Erfahrungen unserer Diabetikerfürsorgestelle in den ersten 1½ Jahren dieses Krieges unter dem Einfluß der Kriegsernährung stets eine Verbesserung der Toleranz zu beobachten (GRAFE, OBERDISSE und FLECKENSTEIN). Für die mittelschweren und schweren Fälle mit entsprechender Insulinbehandlung galt das gleiche für über die Hälfte der Kranken, so daß bei 64% der genau seit Jahren verfolgten und eingestellten Kranken eine Besserung und nur bei 5,9% eine deutliche Verschlechterung zu verzeichnen war, während bei dem Rest die Stoffwechsellage unverändert blieb. Über ähnliche günstige Zahlen (45:4,8%) berichtete BECHERT.

Hinsichtlich der weiteren Gestaltung der Diabetikerschicksale im gegenwärtigen Weltkrieg sind Voraussagen schwierig. Entscheidend sind die Gestaltung der Ernährungslage und die genügende Beschaffung von Insulin. Dank dem letzteren ist es aber unwahrscheinlich, daß die Kranken schlechter dran sein werden wie im ersten Weltkrieg, der in Deutschland ein außerordentlich starkes Absinken der Diabetikermortalität gebracht hat.

Anhang.

Hyperinsulinismus (Inseltumoren).

HARRIS prägte zuerst dies Wort, und es wird seitdem auf alle Formen von Hypoglykämie angewandt, die nachweislich oder sehr wahrscheinlich durch eine primäre Überproduktion von Insulin hervorgerufen werden.

Nicht jede Hypoglykämie ist spontan insulär entstanden. Eine große Gruppe ist symptomatischer Natur. Hierhin gehören, abgesehen von therapeutischen Stoffen wie Insulin und Guanidinen, die exogenen Formen bei vielen Vergiftungen (Chlor, Phosphor, Strychnin, Morphium, Atropin, Ergotamin usw.), ferner die Begleithypoglykämien bei anderen Krankheiten wie z. B. der Leber des Magendarmkanals, bei organischen und funktionellen Nierenleiden sowie Geisteskranken. Eine 3. Gruppe umfaßt die Begleithypoglykämien bei physiologischen Vorgängen (z. B. intensive Muskelarbeit, Lactation, sekundäre Reaktion auf sehr reichliche Nahrungsaufnahme) oder künstlich herbeigeführten Umstellungen (z. B. durch Überhitzung, bei Strahlenwirkung usw.) im Organismus.

Zum essentiellen Hyperinsulinismus rechnen auch nicht die Spontanhypoglykämien bei polyglandulären oder zentralnervösen Störungen, bei denen entweder der Inselapparat überhaupt nicht (wie bei Schwächung der Antagonisten) oder nur sekundär in Mitleidenschaft gezogen ist. Erwähnt seien in dieser Gruppe die primäre Nebenniereninsuffizienz bei M. Addisoni, Überfunktionszustände der Schilddrüse oder der Hypophyse.

Von allen diesen Formen der Hypoglykämie soll an dieser Stelle nicht die Rede sein (Lit. und eigene Beobachtungen bei MEYTHALER und EHRMANN). Auch die Hypoglykämie der Glykogenspeicherkrankheit bleibt hier außer Betracht (vgl. darüber F. STROEBE in Bd. III dieses Handbuches und die Referate von SIEGMUND und BEUMER). In diesem Kapitel handelt es sich vielmehr um den essentiellen primären Spontanhyperinsulinismus, ein selbständiges Krankheitsbild als Gegenstück zum D. m. mit umgekehrten Vorzeichen als Zuckermangelkrankheit infolge primärer Überfunktion des Inselapparates gegenüber Zuckerüberschußkrankheit infolge primärer Unterfunktion des Inselapparates.

Dies sehr seltene Krankheitsbild hat 1924 HARRIS zuerst unter dem Namen „hyperinsulism“ aufgestellt, ohne allerdings sein anatomisches Substrat zu kennen. WARREN hat 1926 von der pathologisch-anatomischen Seite her zuerst die Inseladenome näher beschrieben und 20 Fälle zusammengestellt, ohne nun seinerseits über das dazugehörige klinische Bild genügend orientiert zu sein. So ist es erst WILDER (Mayoklinik) mit seinen Mitarbeitern gewesen, der die Brücke von Klinik zur pathologischen Anatomie schlug und bei einem operativ und autoptisch beobachteten Falle schwerster, schließlich tödlich endender Hypoglykämie einen Tumor (in diesem Falle ein Carcinom) als Ursache dieses schweren Krankheitsbildes fand.

In der Folgezeit zeigte sich bald, daß es sich meist um gutartige Adenome handelt, die zum Teil mit Erfolg operiert wurden. Den Beobachtungen von MACCLENAMHAM und HOWLAND-CAMPBELL und Mitarbeiter in Amerika folgten deutsche von FRANK und KRAUSE. Weitere Beschreibungen von Insulinomen liegen von MASSA, WOMAK, TERBRÜGGE, WOLF, MARKOFF, JOHN, FRANK, FEINIER, WIPPLE, ZISKIND und Mitarbeiter, RYNEARSON, KEPLER und WALTERS, MUNAKATA, LIU und Mitarbeiter, HARNAPP, REITER, HERMANN, PARADE, JIRASEK, HERMANSEN, MURPHY und Mitarbeiter, TRUCHUDO, MAGNUSSEN, WINDFELD, LUNDBAECK, L. FLINN und G. BEALTY u. a. vor. [Weitere Literatur und Zusammenstellungen bei WIPPLE und FRANK (175 Fälle von Hyperinsulinismus, darunter 62 nachgewiesene Tumoren) sowie MEYTHALER und EHRMANN.] BÜCHNER beschrieb den sehr seltenen Fall eines Inseladenoms mit Hypoglykämie bei Diabetes.

Für den hypoglykämischen Symptomenkomplex ist es natürlich gleichgültig, ob es sich um gutartige (Adenome) oder maligne (Carcinome) Insel Tumoren handelt.

Die Symptomatologie der Insulinomhypoglykämie ist die gleiche ungeheuer gestaltenreihe wie bei der Insulinüberdosierung (vgl. S. 584). Häufig kommt es allerdings zu schwereren Krankheitsbildern wie bei der therapeutischen Hypoglykämie. Die psychischen und neurologischen Störungen können so im Vordergrund stehen, daß die Kranken häufig zunächst zum Psychiater oder Neurologen gehen und manchmal wegen der schweren Krämpfe für Epileptiker gehalten werden. Die hypoglykämischen Anfälle können zunächst nur vereinzelt, besonders nach stärkeren körperlichen Anstrengungen, manchmal auch nach Aufregungen auftreten. Mit zunehmendem Wachstum des Insel Tumors steigt ihre Häufigkeit und Stärke mit immer kleineren Intervallen und eventuell mehrfachen Anfällen in 24 Stunden zu allen Tages- und Nachtzeiten, wenn auch die nächtlichen Anfälle sehr viel seltener sind. Die Hauptzeiten sind morgens nüchtern und mehrere Stunden nach den Mahlzeiten und ferner nach vermehrter Muskel-tätigkeit. Die Nüchternblutzuckerwerte können vereinzelt noch an der unteren Grenze der Norm liegen. In der Tageskurve sind Werte bis 9 mg-% beobachtet worden (HERMANNSEN und NESTMANN).

Die diätetische Therapie mit reichlicher Kh-Zufuhr, die oft sehr große Mengen umfassen muß, ist die gleiche wie bei der Insulinüberdosierung, sie ist aber

natürlich nur eine symptomatische. Auch das Adrenalin ist wirksam, während Pituitrin, Pitresin und Ephedrin nicht helfen (LIU und Mitarbeiter). Eine wirkliche Heilung kann nur die Operation bringen. HOWLAND, CAMPBELL, MALTBY und ROBINSON waren 1929 die ersten, denen dieser große Erfolg gelang. In Deutschland war HARNAPP (1936) der erste, der ein rechtzeitig erkanntes Inseladenom erfolgreich durch SAUERBRUCH operieren ließ. Die Größe der Tumoren kann sehr wechseln zwischen Hirsekorn- und Kirschgröße. Manchmal sind sie sehr schwer zu finden, so in einem Fall erst bei der 3. Operation, bei den Kranken von ZISKIND und seinen Mitarbeitern bei zweimaligen Pankreasresektionen im Leben überhaupt nicht, sondern erst bei der Sektion.

Mit der erfolgreichen Entfernung des Tumors verschwindet schlagartig die Hypoglykämie, wenn auch die Werte oft an der unteren Grenze der Norm bleiben. Im übrigen hängt das Schicksal der Kranken natürlich von der Art des Tumors ab, bei malignen Prozessen von dem Vorhandensein und Sitz der Metastasen. Sehr eigenartig und paradox sind die Erfolge von JOHN, der günstige Wirkungen mit kleinen Insulindosen (10—20 Einh. nach jeder Mahlzeit) erzielte. In einem dieser Fälle handelt es sich anscheinend um die sehr seltene Kombination von Diabetes und Inseladenom, in den anderen wohl um einen funktionellen Hyperinsulinismus.

Nicht bei jedem Fall von autoptisch nachgewiesenem Insulinom besteht während des Lebens ein hypoglykämisches Symptomenbild, bei den 62 Fällen, die WIPPLE und FRANK zusammenstellten, galt das sogar für die Hälfte. Größe des Tumors und Stärke der Insulinproduktion seiner Zellen mögen dafür maßgebend sein. Bei dem Fehlen klinischer Erscheinungen, die manchmal vielleicht nur in vieldeutigen geringfügigen Schwächezuständen bestanden haben mögen, unterblieb natürlich eine feinere Analyse des Blutzuckers.

Auch eine starke Hypertrophie und Hyperplasie der LANGERHANSschen Inseln braucht keineswegs zu einer Hyperglykämie zu führen. Das geht vor allem aus den schönen Untersuchungen von HELWIG hervor, der 9 Kinder diabetischer Mütter klinisch-autoptisch nach kurzer Lebensdauer von $\frac{1}{2}$ —72 Stunden untersuchen konnte. Alle hatten offenbar als Kompensation für den Insulinmangel der Mutter (vgl. auch S. 533) die genannten Inselveränderungen in wechselnder Stärke. Die Blutzuckerwerte im Leben schwankten zwischen 0,04 und 0,11%, nach dem Tode (Herzblut) zwischen 0,03 und 0,22%. Einer der höchsten Werte (0,19%) wurde gerade bei besonders großen Inseln gefunden, allerdings lag hier eine Komplikation mit einer großen subtentoriellen Gehirnblutung vor.

Zum Schlusse drängt sich noch die Frage auf, ob es auch einen primär insulinären, rein funktionellen Hyperinsulinismus ohne nachweisbare anatomische Veränderungen gibt. Die Möglichkeit ist theoretisch ohne weiteres zu bejahen, zumal, wenn man bedenkt, daß vielfach auch bei einer durch Diabetes nachgewiesenen Unterfunktion am Inselapparat keine Veränderungen gefunden werden. HARRIS und ihm sich anschließend WIPPLE und FRANTZ nehmen an, daß solche Fälle auch in Wirklichkeit vorkommen. In den von den letzteren Autoren gesammelten 175 Fällen wurde 75mal das Pankreas weder operativ noch autoptisch untersucht. In 13 Fällen wurde autoptisch nichts am Inselapparat gefunden, 4mal eine Hypertrophie, 3mal eine chronische Entzündung.

In den obduzierten Fällen mit negativem Inselbefund wurden aber auch sonst keine Veränderungen als Ursache der im Leben vorhandenen Hypoglykämie gefunden, auch nicht an anderen Inkretdrüsen oder im Gehirn, so daß es tatsächlich sehr wahrscheinlich ist, daß hier ein spontaner Primärinsulinismus ohne nachgewiesenes histologisches Substrat vorliegt. Sicher sind das aber nur sehr seltene Vorkommnisse, und der zwingende Beweis für die Richtigkeit der Deutung wird schwer zu erbringen sein.

Literatur.

Von den vielen Tausenden von Arbeiten über Physiologie und Pathologie des Kohlehydratstoffwechsels und Diabetes mellitus sind im allgemeinen nur die neueren Arbeiten bis 1941 aufgeführt, die der vorstehenden Darstellung zugrunde gelegt sind.

*Neuere zusammenfassende Darstellungen über das Gesamtgebiet des Diabetes mellitus (Z)*¹.

- ACHARD, CH.: *Troubles des échanges nutritifs*, Tome I. Paris: Masson & Cie. 1926.
- BERTRAM, F.: *Die Zuckerkrankheit*, 2. Aufl. Leipzig: Georg Thieme 1939. — BOSE, A.: *Handbook on diabetes mellitus and its treatment*, 2. Aufl. Calcutta: Thaker, Spink & Co. 1934. — BOULIN: *Diabète sucré*. Encyclopedie Médicale-Chirurgicale. Paris 1936.
- CHABANIER, H., M. LEBERT et C. LOBO-ONELL: *Physiopathologie et traitement du diabète sucré*. Paris: Masson & Cie. 1929.
- ESCUADERO, P.: (1) *Traitement du diabète*. Paris: N. Malaine 1925. — (2) *Diabetes Aglicosurico*. Barcelona: Manuel Marin 1930.
- FALTA, W.: *Die Zuckerkrankheit*. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1936, 1. Aufl.; 2. Aufl. (gekürzt) 1939.
- GRAFE, E.: (1) *Der Diabetes mellitus*. Neue Deutsche Klinik von G. u. F. KLEMPERER, Bd. 2, S. 631 1928. — (2) *Die Krankheiten des Stoffwechsels und ihre Behandlung*. Berlin: Springer 1931. — (3) *Metabolic Diseases and their Treatment* Philadelphia: Lea and Febiger 1933.
- HIJMANS VAN DEN BERGH: *Vorlesungen über die Zuckerkrankheit*. Berlin: Springer 1926. — HIMSWORTH, H. P.: *Gouldstonian lectures on the mechanism of diabetes mellitus*. Lancet, Juli 1939.
- JOSLIN, E. P.: *The treatment of diabetes*, 3. Aufl. 1923 (auch übersetzt); 6. Aufl., Philadelphia a. New York: Lea and Febiger 1937².
- LABBÉ, M.: (1) *Le traitement du diabète*, 3. Aufl. Paris: Masson & Cie. 1929. — (2) *Leçons cliniques sur le diabète*. Paris: Masson & Cie. 1933. — LE GENDRE, P.: *Troubles et maladies de la nutrition*. In *Nouveau traité de médecine*, Tome 7, herausgeg. von ROGER, WIDAL und TEISSIER. Paris: Masson & Cie. 1924. — LICHTWITZ, L.: *Diabetes*. Im *Handbuch der inneren Medizin*, 2. Aufl., herausgeg. von G. v. BERGMANN u. R. STAEHELIN, Bd. IV/1. Berlin: Springer 1926.
- MACLEAN: *Modern methods in the diagnosis and treatment of glycosurie and diabetes*. London: Constabl & Co. 1922. — MAURIAC, P.: *Le traitement du diabète en pratique médicale*. Paris: Masson & Cie. 1941.
- NOORDEN, C. v. u. S. ISAAC: *Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung*, 8. Aufl. Berlin: Springer 1927.
- PETRÉN: *Diabetes studier*. Kopenhagen: Gyldendalske Boghandel 1923. — PIRQUET, C. u. R. WAGNER: *Die Ernährung des Diabetes*. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1928. — PRISEL u. WAGNER: *Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung im Kindesalter*. Leipzig: Georg Thieme 1932.
- RABINOTWITCH: *Diabetes mellitus*. Toronto: The Macmillan Comp. of Canada 1933. — RATHERY, F.: *Le diabète sucré*. Paris: E. Flammarion 1922.
- THANNHAUSER: *Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten*. München: J. F. Bergmann 1929.
- UMBER, F.: (1) *Diabetes mellitus*. In: *Ernährung und Stoffwechselkrankheiten*, 3. Aufl. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1925. — (2) *Die Stoffwechselkrankheiten in der Praxis*, 3. Aufl. München-Berlin: Lehmann-Verlag 1939.
- WARENBourg, H.: *Les Hyperglycémies*. Paris: Masson & Cie 1936. — WHITE, P.: *Diabetes in childhood and adolescence*. Philadelphia: Lea and Febiger 1932.

A. Grundzüge der Physiologie und Pathologie des Kohlehydratstoffwechsels.

I. Physiologie des Kohlehydratstoffwechsels.

Zusammenfassende Arbeiten (Z_I).

- AMMON u. DIRSCHERL: *Fermente, Hormone und Vitamine und die Beziehungen dieser Wirkstoffe zueinander*. Leipzig 1938.
- CORI, C. F.: *Glykogenabbau und -synthese im tierischen Gewebe*. *Endocrinology* **26**, 285 (1941).

¹ Im Texte sind die Hinweise auf diese monographischen Bearbeitungen mit einem Z bezeichnet.

² Die 1942 erschienene 7. Aufl. konnte nicht mehr benutzt werden.

EMBDEN, G.: Chemismus der Muskelkontraktion und Chemie der Muskulatur. In Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VIII/1. 1925. — EULER, H. v.: Bedeutung der Wirkstoffe (Ergone), Enzyme und Hilfsstoffe im Zellenleben. Erg. Vitamin-u. Hormonforsch. 1 (1938).

GELMUYDEN, H. CH.: Die Neubildung von Kohlehydrat im Tierkörper. Erg. Physiol. Teil 1 21, 274 (1923); Teil 2 22, 51 (1923). — GRAFE, E.: Krankheiten des Stoffwechsels. Berlin: Springer 1931.

HAWORTH, W. N.: Die Konstitution der Kohlehydrate. Deutsche Übersetzung. Dresden 1932.

ISAAC u. SIEGEL: Physiologie und Pathologie des intermediären KH-Stoffwechsels. In Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 5. 1928.

KÜHNAU, J.: (1) Die Kohlehydrate im Stoffwechsel. Handbuch der Biochemie, Erg.-Werk Bd. 3. 1935. — (2) In OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie, Erg.-Bd. 3, S. 641 f.

LEHNARTZ, E.: (1) Die chemischen Vorgänge bei der Muskelkontraktion. Erg. Physiol. 35, 874 (1933). — (2) Einführung in die chemische Physiologie, 3. Aufl. Berlin: Springer 1939. — LICHTWITZ, L.: Klinische Chemie. Berlin 1930. — LOHMANN, K.: Der Stoffwechsel des Muskels. In Handbuch der Biochemie, Erg.-Werk Bd. 3. 1936.

MACLEOD: (1) Kohlehydratstoffwechsel und Insulin. Ins Deutsche übertragen von H. GREMELS. Berlin: Springer 1927. — (2) Der Brennstoff des Lebens. Erg. Physiol. 30, 408 (1930). — MEYER, K. H. u. MARK: Der Aufbau der hochmolekularen organischen Naturstoffe. Leipzig 1930. — MEYERHOF, O.: (1) Die chemischen Vorgänge im Muskel. Berlin: Springer 1930. — (2) Über die Intermediärvorgänge der enzymatischen Kohlehydratspaltung. Erg. Physiol. 39 (1937). — MICHEEL, F.: Chemie der Zucker und Polysaccharide. Leipzig: Akad. Verlagsgesellschaft 1935. — MURALT, A. v.: Zusammenhänge zwischen physikalischen und chemischen Vorgängen bei der Muskelkontraktion. Erg. Physiol. 37 (1935).

PFLÜGER, E. F. W.: Das Glykogen und seine Beziehungen zur Zuckerkrankheit. Bonn 1905. — POLLACK, L.: Physiologie und Pathologie der Blutzuckerregulation. Erg. inn. Med. 23, 337 (1923).

RESSER, O.: Der Kohlehydratstoffwechsel des Muskels in neuerer Betrachtung. Klin. Wschr. 1937 II, 1257, 1449.

STAUB, H.: Über Insulin und sein Wirkungsmechanismus. Erg. inn. Med. 31, 121 (1927). — STAUDINGER, H.: (1) Die hochmolekularen organischen Verbindungen. Berlin 1932. — (2) Zur Entwicklung der Chemie der Polymeren. Berlin 1937. — SZENT-GYÖRGYI, A. v.: Studies on biological oxydation and some of its catalyts. Acta litt. reg. Univ. Hung, Franc.-Joseph 91 (1937).

THUNBERG, TH.: Biologische Aktivierung, Übertragung und endgültige Oxydation des Wasserstoffes. Erg. Physiol. 39 (1937).

VERZÁR, F.: (1) Probleme und Ergebnisse auf dem Gebiet der Darmresorption. Erg. Physiol. 32 (1931). — (2) Die Funktion der Nebennierenrinde. Basel: Benno Schwabe & Co. 1939.

WARBURG, O.: Chemische Konstitution von Fermenten. Erg. Enzymforsch. 7, 210 (1939). — WIELAND, H.: Über den Verlauf der Oxydationsvorgänge. Stuttgart 1933.

1. Chemie der Kohlehydrate.

2. Verdauung und Resorption.

ALTHAUSEN and STOCKHOLM: Amer. J. Physiol. 123, 577 (1938).

BENNETT: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 34, 277 (1936).

CORI and CORI: J. of biol. Chem. 76, 795 (1928). — CORI, CORI and GOLTZ: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 26, 433 (1929). — CORI and GOLTZ: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 22, 122 (1925). — CUTULY: Anat. Rec. 66, 129 (1936).

FRANCK: C. r. Soc. Biol. Paris 123, 335 (1936).

HIMWICH u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. 102, 365 (1932).

MADDOCK u. Mitarb.: J. of biol. Chem. 103, 285 (1933). — MAGER and REID: J. of Physiol. 73, 163 (1931). — MEYTHALER u. SEEFISCH: Arch. f. exper. Path. 178, 467, 470 (1935).

RUSSELL: Amer. J. Physiol. 122, 547 (1938). — RUSSELL and BENNETT: (1) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 34, 406 (1936). — (2) Amer. J. Physiol. 118, 196 (1937).

WILBRANDT u. LASZT: Biochem. Z. 259, 398 (1933). — WINTER and EMERY: Anat. Rec. 66, 701 (1936).

3. Intermediärer Kohlehydratstoffwechsel.

AGREN u. Mitarb.: Biochem. J. 25, 777 (1931).

CARRUTHERS: J. of biol. Chem. 108, 535 (1935). — CORI, COLOWICK and CORI: J. of biol. Chem. 121, 465 (1937); 123, 375 (1938); 124, 543 (1938); 127, 771 (1939). — CORI and CORI: (1) J. of biol. Chem. 94, 561 (1931). — (2) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 34, 702

- (1936). — CORI and CORI and HEGNAUER: J. of biol. Chem. **120**, 193 (1937). — CORI and CORI and SCHMIDT: (1) J. of biol. Chem. **129**, 629 (1939). — (2) Science (N. Y.) **89**, 464 (1939).
- DAVENPORT and SACKS: J. of biol. Chem. **81**, 469 (1929). — DEUEL u. Mitarb.: (1) Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 24 (1934). — (2) J. of biol. Chem. **101**, 301 (1934).
- EGGLETON and EGGLETON: J. of Physiol. **65**, 15 (1928). — EMBDEN: Z. physiol. Chem. **151**, 209 (1926). — EMBDEN u. Mitarb.: Klin. Wschr. **1933 I**, 213. — EMBDEN u. DEUTICHE: Hoppe-Seylers Z. **230**, 29 (1934). — EMBDEN, DEUTICHE u. KRAFT: Klin. Wschr. **1933 I**, 213. — EMBDEN u. JOST: Z. physiol. Chem. **165**, 246 (1927). — EMBDEN u. LEHNARTZ: Hoppe-Seylers Z. **134**, 264, 270 (1924). — ERNST u. v. MAGASSY: Z. exper. Med. **77**, 389 (1931).
- FLETSCHER and HOPKINS: J. of Physiol. **35**, 247 (1907). — FORSGREN: Acta med. scand. (Stockh.) **70**, 139 (1929).
- HAHN u. Mitarb.: Z. Biol. **92**, 355 (1932); **93**, 121 (1932). — HIGGINS u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **162**, 673 (1932).
- JOKL: Pflügers Arch. **232**, 687 (1933).
- KALCKAR: Biochemic. J. **33**, 631 (1939). — KIESSLING: Naturwiss. **27**, 129 (1939). — KNOOP u. MARTIUS: Hoppe-Seylers Z. **242**, 1 (1936); **246**, 1 (1937). — KOSTERLITZ u. WEDLER (1) Z. exper. Med. **87**, 411 (1933). — (2) Arch. f. exper. Path. **173**, 159 (1933). — KREBS and JOHNSON: (1) Lancet **2**, 736 (1937). — (2) Enzymologia (Haag) **4**, 148 (1937). — (3) Biochemic. J. **31**, 772 (1939).
- LAWRANCE: Brit. med. J. **1**, 526 (1936). — LOHMANN: Biochem. Z. **227**, 39 (1930); **262**, 137 (1933). — LOHMANN u. SCHUSTER: Biochem. Z. **294**, 188 (1937). — LUNDSGAARD: Biochem. Z. **217**, 162 (1929); **227**, 51 (1930); **230**, 10 (1931); **233**, 322 (1931).
- MACLEOD and DONNHOFER: Proc. roy. Soc. Lond. B **110**, 125, 158 (1932).
- NEUBERG: Biochem. Z. **49**, 502 (1913); **51**, 484 (1913).
- OKAGAWA: Pflügers Arch. **211**, 576 (1926). — OSTERN and HOLMES: Nature (Lond.) **144**, 34 (1939).
- PARRNAS: (1) Amer. Rev. Biochem. **1**, 431 (1932); **2**, 317 (1933). — (2) Erg. Enzymforsch. **6**, 57 (1937). — v. PRZYLECKI: Biochem. Z. **275**, 62 (1934).
- RIESSER: Helvet. med. Acta **9**, 720 (1942). — RIESSER u. MIURA: Pflügers Arch. **232**, 531, 539 (1933).
- SOMOGYI: J. of biol. Chem. **124**, 179 (1938).
- WARBURG u. CHRISTIAN: Biochem. Z. **292**, 287 (1937).

4. Gluconeogenie.

- ALTKINSON, RAPPORT and LUSK: J. of biol. Chem. **53**, 155 (1922).
- BACKER, FAZEKAS and HEMWICH: J. of biol. Chem. **125**, 545 (1938). — BEST: Lancet. **1934 I**, 1274. — BEST u. Mitarb.: J. of Physiol. **79**, 94 (1933). — BEST and HERSHEY: J. of Physiol. **75**, 49 (1932). — BEST and HUNTSMANN: J. of Physiol. **83**, 255 (1935). — BLIXENKRONE-MOLLER: Hoppe-Seylers Z. **252**, 117, 137 (1938). — BURN and MARKS: J. of Physiol. **61**, 497 (1926).
- CHAIKOFF, MACLEOD, MARKOWITZ and SIMPSON: Amer. J. Physiol. **74**, 36 (1925). — CORI, C. F.: Physiologic. Rev. **11**, 143 (1931).
- DRURY u. MASTER: Zit. nach HORVAI. — DU BOIS: Zit. nach J. R. MACLEOD: KH-Stoffwechsel und Insulin. Berlin: Springer 1927.
- EATON and MURLIN: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **31**, 378 (1933). — EMBDEN u. ALMAGIA: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **7**, 298 (1905). — EMBDEN u. SALOMON: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **5**, 507 (1904); **6**, 63 (1904). — EVANS and LEPKOWSKY: J. of biol. Chem. **83**, 269 (1929); **92**, 615 (1931); **96**, 143, 157, 165; **99**, 231, 237 (1932).
- GEELMUYDEN: Erg. Physiol. **21**, 274 (1923); **22**, 51, 220 (1923). — GEMMILL and HOLMES: Biochemic. J. **29**, 333 (1935). — GRAFE, E.: Klin. Wschr. **1926 I**, 345.
- HAARMANN u. SCHROEDER: Biochem. Z. **282**, 406 (1935); **296**, 35 (1938). — HAVLAY, JOHNSON and MURLIN: J. Nutrit. **6**, 523 (1933). — HELLER: Acta med. scand. (Stockh.) **90**, 489 (1936).
- JOWETT and QUASTEL: Biochemic. J. **29**, 2143, 2159, 2181 (1935).
- KNOOP: Klin. Wschr. **1923 I**, 60. — KÜHNAU: Biochem. Z. **200**, 29, 61 (1928). — KÜLZ: Marburger Festschrift für C. LUDWIG 1890, S. 69.
- LAFON: C. r. Acad. Sci. Paris **156**, 1248 (1913). — LEATHES and RAPER: The fats. London 1925. — LELOIR and MUNOZ: Biochemic. J. **35**, 734 (1935). — LOBBEL: Biochem. Z. **161**, 219 (1925).
- MACLEOD and MARKOWITZ: Trans. Assoc. amer. Physicians **41**, 147 (1926). — MARKOWITZ: Zit. nach SOSKIN: Physiologic. Rev. **21**, 140 (1941). — MINKOWSKI: Arch. f. exper. Path. **31**, 85 (1892/93).
- PETRÉN: Zit. nach GEELMUYDEN.

- RINGER u. LUSK: Hoppe-Seylers Z. **66**, 106 (1910).
 SACHS, JULIUS: Bot. Ztg. **1859**. Zit. nach PFLÜGER: Pflügers Arch. **108**, 115 (1905). —
 SCHÖNHEIMER u. RITTENBERG: J. of biol. Chem. **111**, 175 (1935). — SINCLAIR: J. of biol.
 Chem. **82**, 117 (1929). — SKRAUP u. STRIECK: Verh. Ges. f. Verdauungskrrkh. **12**, 132
 (1934). — SOSKIN, S.: (1) Nutrition (Paris) **3**, 99 (1930). — (2) Endocrinology **26**, 297
 (1941). — SOSKIN, ESSEX, HERRICH and MANN: Amer. J. Physiol. **118**, 328 (1937). —
 SOSKIN, PRIEST and SCHÜTZ: Amer. J. Physiol. **108**, 107 (1934). — STADIE, LUKENS and
 ZAPP: J. of biol. Chem. **132**, 393 (1940). — STADIE, ZAPP and LUKENS: J. of biol. Chem.
137, 75 (1941).
 TERROINE u. Mitarb.: Bull. Soc. Chim. biol. Paris **9**, 12 (1927); **12**, 657 (1930).
 WEIL-MALHERBE: Biochemic. J. **32**, 2276 (1938). — WEINLAND u. RICHL: Z. Biol.
49, 57 (1907); **50**, 75 (1908). — WERTHESEN: Amer. J. Physiol. **120**, 458 (1937).
 YOUNG: (1) J. of Physiol. **87**, 11, 119 (1936). — (2) Lancet **231**, 237, 297 (1936).

5. Acetonkörperstoffwechsel.

- ANSELMINO u. HOFFMANN: Klin. Wschr. **1931 II**, 2380, 2383.
 BRENTANO: (1) Z. klin. Med. **124**, 237 (1933). — (2) Z. exper. Med. **99**, 498 (1936).
 CHAIKOFF and SOSKIN: Amer. J. Physiol. **87**, 58 (1928).
 EITTEL, LÖHR u. LOESER: Arch. f. exper. Path. **173**, 204 (1933). — EMBDEN u. Mitarb.:
 Beitr. chem. Physiol. u. Path. **8**, 120, 129 (1906).
 FORSSNER: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **22**, 349 (1909); **23**, 305 (1910).
 HEINSEN: (1) Erg. inn. Med. **54**, 672 (1938). — (2) Z. exper. Med. **106**, 733 (1939). —
 HEINSEN u. OSTERWALD: Z. exper. Med. **101**, 211 (1937). — HENZE: Hoppe-Seylers Z.
189, 121 (1930); **193**, 88 (1930); **200**, 101 (1931). — HOUSSAY et RIETTI u. Mitarb.: C. r.
 Soc. Biol. Paris **126**, 620 (1937).
 KORANGYI u. SZENT-GYÖRGYI: Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 1029. — KRAINICK u. MÜLLER:
 Klin. Wschr. **1938 II**, 1275. — KREBS and JOHNSON: Biochemic. J. **31**, 645 (1937). —
 KÜHNAU: Biochem. Z. **243**, 14 (1931).
 LAUERSEN: Klin. Wschr. **1937**, 1187.
 MARKES: (1) Klin. Wschr. **1937 I**, 841. — (2) Z. klin. Med. **135**, 516 (1939). — MIRSKY:
 Amer. J. Physiol. **115**, 424 (1936); **116**, 322 (1936). — MIRSKY and BROH-KAHN: Amer.
 J. Physiol. **119**, 734 (1937), **120**, 446 (1937). — MIRSKY, WATERS, FLETSCHER a. FLETSCHER:
 Amer. J. Physiol. **122**, 542 (1938). — MONGUIÓ: Klin. Wschr. **1934 I**, 1116.
 QUASTEL and WHESTHY: Biochemic. J. **27**, 1753 (1933).
 REUTER: Klin. Wschr. **1941 I**, 777.
 SHAFFER: J. ov biol. Chem. **47**, 449 (1921); **54**, 399 (1922). — SNAPPER u. Mitarb.:
 Biochem. Z. **201**, 473 (1928). — STÖHR: Hoppe-Seylers Z. **217**, 141, 153 (1933); **220**, 27
 (1934).
 WINKLER u. HEBELER: Klin. Wschr. **1939 I**, 596.

6. Blutzuckerregulation.

- BRÖSAMLEN: Dtsch. Arch. klin. Med. **137**, 299 (1921).
 COLLENS and GRAYZEL: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 487 (1931). — CORI and
 GOLTZ: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **22**, 124 (1925).
 DISSEN: Inaug.-Diss. Würzburg 1943 (im Erscheinen).
 FENICIA: Riv. Pat. sper. **11**, 225 (1933).
 GRAFE u. MEYTHALER: Arch. f. exper. Med. **125**, 181 (1927); **131**, 80 (1928).
 HOLTZ: Biochem. Z. **235**, 104 (1931). — HOUSSAY: (1) Klin. Wschr. **1932 II**, 1529;
1933 I, 722. — (2) New England J. Med. **214**, 961 (1936). — (3) Internat. physiol. Kongr.
 Zürich 1938, Bd. 1, S. 52. — HOUSSAY u. BLASOTTI: (1) Endocrinology **15**, 511 (1931). —
 (2) Pflügers Arch. **227**, 239 (1931). — (3) J. of Physiol. **77**, 81 (1932). — (4) C. r. Soc. Biol.
 Paris **123**, 497 (1936); **129**, 1261 (1938). — HOUSSAY, BLASOTTI et RIETTI: (1) Rev. Soc.
 argent. Biol. **8**, 469 (1932). — (2) C. r. Soc. Biol. Paris **112**, 494 (1933); **115**, 325 (1934). —
 HOUSSAY et FOGLIA: C. r. Soc. Biol. Paris **123**, 824 (1936). — HOUSSAY et LELOIR: C. r.
 Soc. Biol. Paris **120**, 670 (1935). — HOUSSAY et LEWIS: C. r. Soc. Biol. Paris **85**, 1212 (1921). —
 HOUSSAY, LEWIS et FOGLIA: C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 140, 142, 144 (1929); **101**, 239 (1929). —
 HOUSSAY, MAZZOCCO et RIETTI: C. r. Soc. Biol. Paris **93**, 968 (1925). — HOUSSAY et RIETTI:
 Rev. Soc. argent. Biol. **8**, 562 (1932).
 LA BARRE: Amer. J. Physiol. **90**, Nr 2 (1929). — LÜCKE u. HECHLER: Z. exper. Med. **87**,
 103 (1933). — LÜCKE, HEYDEMANN u. BEYER: Z. exper. Med. **92**, 120 (1933). — LÜCKE
 u. KOCH: Z. exper. Med. **103**, 274 (1938). — LÜCKE u. WERNER: Z. exper. Med. **102**, 242,
 248 (1938).
 MANN and MAGATH: (1) Arch. int. Med. **30**, 73 (1922); **31**, 797 (1923). — (2) Erg. Physiol.
23, 1. Abt., 212 (1924). —
 RADOSLAV: Wien. Arch. klin. Med. **8**, 395 (1924).

- SOSKIN u. Mitarb.: Amer. J. Physiol. **109**, 101, 155 (1934). — SOSKIN and ALLWEISS Amer. J. Physiol. **110**, 4 (1934). — SOSKIN, ALLWEISS and COHN: Amer. J. Physiol. **109**, 155 (1934). — SOSKIN, ESSE, HERRICK and MANN: Amer. J. Physiol. **124**, 558 (1938). — STAUB: Z. klin. Med. **91**, 44 (1921); **93**, 89, 123 (1922); **104**, 587 (1926).
 TRAUOGOT: (1) Klin. Wschr. **1922 I**, 893. — (2) Z. exper. Med. **31**, 282 (1923).
 WACHSMUTH u. Mitarb.: (1) Z. exper. Med. **70**, 301 (1930). — (2) Klin. Wschr. **1930 II**, 1588.

7. Kohlehydratstoffwechsel und Vitamine.

- ABDERHALDEN u. WESTHEIMER: Pflügers Arch. **235**, 55 (1933). — ALTENBURGER: Vitamin C und Leberglykogen. Klin. Wschr. **1936 II**, 1129.
 LOHMANN u. SCHUSTER: Biochem. Z. **294**, 188 (1937).
 ZAMBOTTI e FERANTE: Boll. Fac. med. e chir. R. N. Padova II. s. **3** (1939).

II. Pathophysiologie des Kohlehydratstoffwechsels.

Zusammenfassende Arbeiten (Z II).

- ALLEN, F. M.: Glycosuria and Diabetes. Boston: Leonard 1913.
 CLAUDE, B.: (1) Lecone de physiol. experim. Hiver 1854/55. — (2) Lecon sur le Diabete. Paris 1877. — (3) Vorlesung über Diabetes. Berlin 1877.
 GRAFE, E.: (1) Die pathologische Physiologie des Gesamtstoff- und Kraftwechsels bei der Ernährung des Menschen. München: J. F. Bergmann 1923. — (2) OPPENHEIMERS Handbuch der Biochemie, Erg.-Werk Bd. **3**, S. 687. 1936.
 HAMMER, A.: Die normal-morphologische Thymusforschung. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1936. — HANHART: Handbuch der Erbblologie des Menschen, Bd. **4**, 2. Teil, S. 706. Berlin 1940.
 LAGUESSE: L'ilot de Langerlans Rapport au congres du Budapest, Sept. 1909. — LAMBRECHTS: Nouvelle rech. sur le Diabète phlorrhizigue. Liège 1937. — LONG, KATZIN and FRY: Endocrinology **26**, 309 (1941).
 MACLEOD: Kohlehydratstoffwechsel und Insulin. Berlin: Springer 1927. — MEYTHALER u. EHEMANN: Erg. inn. Med. **54**, 116 (1938). — MNKOWSKI, O.: Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Pankreas exstipation. Leipzig 1893.
 ROGOFF, I. M.: Das Nebennierenmark. Die Drüsen mit innerer Sekretion. Wien u. Leipzig 1937. — ROYER, WIDAL et TEISSIER: Nouveau Traité de Médecine, Tome XV, p. 79.
 SCHNETZ, H.: Spontanhypoglykämie. Neue Deutsche Klinik, **7**. Erg.-Bd. S. 244. Berlin u. Wien 1941. — SCHULZ, J. H.: Autogenes Training, 3. vermehrte und verbesserte Aufl. Leipzig 1937. — SOISALO: Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **34**, 184 (1930).
 THANNHAUSER: Stoffwechsel und Stoffwechselkrankheiten. München: J. F. Bergmann 1929.
 VERZÁR, F.: Die Funktion der Nebennierenrinde. Basel 1939.
 WILDER: Klinik und Therapie der Zuckermangelkrankheiten. Wien, Leipzig u. Bern 1936.
 YOUNG, F. G.: Endocrinology **26**, 345 (1941).

1. Experimentelle Hyperglykämie und Glykosurie.

- ABDERHALDEN u. WERTHEIMER: Pflügers Arch. **219**, 588 (1928). — ABELIN u. KÜRSTEINER: Biochem. Z. **198**, 19 (1928). — ALBERS u. ALTHANASIOU: Klin. Wschr. **1942 I**, 685. — ALLEN: (1) J. amer. med. Assoc. **74**, 571 (1920). — (2) Amer. J. med. Sci. **160**, 781 (1920); **161**, 16 (1921). — ALLERS: Z. Neur. **19**, 210 (1919/20). — ANSELMINO, HEROLD u. HOFFMANN: (1) Klin. Wschr. **1933 II**, 1245. — (2) Arch. Gynäk. **158**, 531 (1934). — ASCHNER: (1) Pflügers Arch. **146**, 1 (1912). — (2) Berl. klin. Wschr. **1916 I**, 772. — ASCHNER u. JASOLDAN: Z. klin. Med. **121**, 495 (1932).
 BACHMANN: Erg. Anat. **33**, 31 (1941). — BANTING and BEST: J. Labor. a. clin. Med. **7**, 251, 464 (1922). — BANTING, BEST, COLLIP, MACLEOD and NOBLE: Amer. J. Physiol. **62**, Nr 13 (1922). — BANTING, BEST and MACLEOD: Amer. J. Physiol. **59**, 479 (1922). — BAUCH: Diss. Würzburg 1937. — BAUMANN and MARINE: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 1220 (1932). — BELKIN, MICHALOWSKY u. FALIN: Virchows Arch. **280**, 414 (1931). — BENEDETTO: Virchows Arch. **112**, 499 (1933). — BEST: J. amer. med. Assoc. **105**, 270 (1935). — BÖSL: Biochem. Z. **202**, 299 (1928). — BOMSKOW u. SLADOVIC: (1) Dtsch. med. Wschr. **1940 I**, 589. — (2) Z. klin. Med. **137**, 718, 737, 745 (1940). — (3) Pflügers Arch. **243**, 611 (1940). — (4) Dtsch. Z. Chir. **253**, 563 (1940). — BRITTON and SILVETTE: Amer. J. Physiol. **118**, 594 (1937). — BRUGSCH, DRESEL u. LEWY: Z. exper. Med. **37**, 373 (1923). — BÜRGER: Klin. Wschr. **1937 I**, 361. — BUM and LING: J. of Physiol. **69**, 19 (1930). — BUTSCHER and PERSTKE: Endocrinology **23**, 501 (1938).
 CHAMPY, KRITSCH et LLOMBART: C. r. Soc. Biol. Paris **100**, 260 (1929). — CHAPIRO and PINCUS: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **34**, 416 (1936). — CHASIS, JOLLIFFE and SMITH:

Ber. Physiol. 77, 450 (1934). — CHIPLEY and LONG: Biochemic. J. 32, 2242 (1938). — CORI: Physiologic. Rev. 9, 144 (1931). — COREY: Amer. J. Physiol. 126, 470 (1939). — COREY u. BRITTON: Amer. J. Physiol. 126, 388 (1939). — CRAMER and KRAUSE: Proc. roy. Soc. Med. 86, 550 (1913). — CREANDALL and SHERRY: Amer. J. Physiol. 125, 658 (1939).

DE DOMINICI: Giorn. internaz. Sci. med. 1889, 801. — DINGEMANCE u. LAQUEUR: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 126, 31 (1927). — DOHAN and LUKENS: Amer. J. Physiol. 122, 367 (1938); 125, 188 (1939). — DRESEL: Z. exper. Med. 21, 358 (1920). — DRESEL u. LEWY: Z. exper. Med. 26, 95 (1922).

ECKARD: Beitr. Anat. usw. Ohr usw. 4, 4 (1869). — EITEL u. LOESER: Klin. Wschr. 1932 II, 1669. — EVANS: Amer. J. Physiol. 114, 297 (1936). — EVANS, MEYER, SIMPSON and REICHERT: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 29, 857 (1932). — EVANS and SIMPSON: Anat. Rec. 60, 423 (1934).

FALTA, GROTE u. STAEHELIN: Beitr. chem. Physiol. u. Path. 10, 199 (1907). — FREUDENBERG u. WEGMANN: Hoppe-Seylers Z. 233, 159 (1933).

GLASER, FLORENTIN et WATRIN: C. r. Soc. Biol. Paris 100, 111 (1929); 107, 372 (1931). — GOLDSTEIN: Verh. Kongr. inn. Med. 1931, 9. — GRAFE: Med. Klin. 1932, Nr 14, 468. — GRAFE u. MEYTHALER: (1) Arch. f. exper. Path. 125, 181 (1927); 131, 80 (1928). — (2) Klin. Wschr. 1928, Nr 8, 358.

HÄUSLER: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 153, 130, 187 (1930). — HAFERKORN u. LENDLE: Arch. f. exper. Path. 172, 501 (1933). — HARRING: Quart. J. exper. Physiol. 11, 231 (1917). — HARROP: Cold Spring Harbor Symp. on quantit. Biol. 5, 375 (1937). — HARTMANN: Cold Spring Harbor Symp. on quantit. Biol. 5, 289 (1937). — HILLER: Verh. Kongr. inn. Med. 1929, 179. — HILLER u. TANNENBAUM: Z. Neur. 132, 95 (1930). — HÖGLER: Z. exper. Med. 84, 14, 29, 50, 62 (1932). — HÖGLER u. ZELL: Z. exper. Med. 92, 181, 193, 211, 222, 234 (1933). — HOFF: Klin. Wschr. 1938 II, 1535. — HOFFMANN: Z. exper. Med. 104, 721 (1939). — HOUSSAY: (1) New England J. Med. 214, 961 (1936). — (2) Amer. J. med. Sci. 193, 581 (1937). — HOUSSAY and BLASOTTI: Endocrinology 15, 511 (1931). — HOUSSAY et BLASOTTI: C. r. Soc. Biol. Paris 104, 97, 105, 121, 124 (1930). — HOUSSAY, BLASOTTI y RIETTI: Rev. Soc. argent. Biol. 8, 469 (1932). — HOUSSAY et FOGLIA: C. r. Soc. Biol. Paris 123, 824 (1936). — HOUSSAY y MAGENTA: Rev. Soc. argent. Biol. 5, 389 (1924). — HOUSSAY et POTICK: C. r. Soc. Biol. Paris 101, 940 (1929).

ISSEKÜTZ: Wien. klin. Wschr. 1935 II, 1325.

KARPAN: Z. med. Ciken 2, 515 (1932). — KELLER: (1) Biochem. Z. 128, 409 (1922). — (2) Erg. Anat. 28, 423 (1929). — (3) Kolloidchem. Beih. 28, 219 (1939). — (4) Erg. Physiol. 30, 294 (1930). — (5) Naunyn-Schmiedebergs Arch. 183, 509 (1936). — KEMP: (1) Klin. Wschr. 1934 II, 1854. — (2) Acta path. scand. (Københ.) 13, 512 (1936); 14, 197 (1937); 17, 489 (1938). — KENDALL: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. 13, 379, 519 (1938). — KLEIN: Klin. Wschr. 1936 I, 371. — v. KONSCHIEGG: Arch. f. exper. Path. 70 (1912). — KRAUSE: (1) Verh. Kongr. inn. Med. 1929, 92. — (2) Z. klin. Med. 121, 563 (1932). — KURIYAMA: Amer. J. Physiol. 43, 481 (1917).

LA BARRE: (1) Bull. Acad. Méd. Belg. 1931, 304. — (2) Ann. Soc. roy. Sci. med. et natur. Bruxelles 1933, 199. — LA BARRE et DE CEPEDES: C. r. Soc. Biol. Paris 106, 1249 (1931). — LA BARRE et DESTREE: C. r. Soc. Biol. Paris 114, 112 (1930). — LA BARRE et ZUNZ: (1) Arch. internat. Physiol. 29, 265 (1927). — (2) C. r. Soc. Biol. Paris 99, 631 (1928). — LANGECKER: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 187, 248 (1937). — LEHWIRT: Zbl. Gynäk. 1935, 78. — LEOIR: C. r. Soc. Biol. Paris 115, 319 (1934). — LEREBoullet et ODINET: Paris méd. 95, 537 (1935). — LEVIE, UYLDERT en DINGEMANSE: Acta brevia neerl. Physiol. 9, 50 (1939). — LJVRAGAER: Arch. ital. Sci. Farmacol. 6, 225 (1937). — LOEB, ATCHLEY and STAHL: J. amer. med. Assoc. 104, 2149 (1935). — LONDON u. KOTSCHNEFF: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 170, 384 (1933). — LONDON, KOTSCHNEFF, RIVOSOK, KRYZANOWSKAYA, PADVE u. MANUSSOWA: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 178, 700 (1935). — LONG: Ann. int. Med. 9, 166 (1935). — LONG and LUKENS: J. of exper. Med. 63, 465 (1936). — LOPIE: Zit. nach KORWAI: Erg. inn. Med. 58, 465 (1940). — v. LUCODOU: Beitr. path. Anat. 101 (1938). — LUKENS, FLIPPIN and THIGPEN: Amer. J. med. Sci. 193, 812 (1937). — LUNDGAARD: Biochem. Z. 264, 221 (1933); 273, 514 (1934).

MACLEOD: (1) Brit. med. J. 2, 1 (1922). — (2) J. metabol. Rev. 2, 1 (1922). — (3) Erg. Physiol. 30, 408 (1930). — MERING: (1) Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1886, 185. — (2) Z. klin. Med. 14, 405 (1888); 16, 431 (1889). — MEYTHALER u. MANN: Klin. Wschr. 1937 II, 983, 1009. — MILTER and DU VIGNEAUD: J. of biol. Chem. 118, 101 (1937). — MINKOWSKI: (1) Zbl. klin. Med. 11, 81 (1890). — (2) Berl. klin. Wschr. 1890 I, 167; 1892 I, 90, 639. — (3) Arch. f. exper. Path. 31, 85 (1893); 58, 271 (1908). — (4) Erg. Path. 1, 69 (1896). — (5) Arch. f. exper. Path. (Suppl. SCHMIEDEBERG-Festschrift) 1908, 395. — MINKOWSKI u. v. MERING: (1) Zbl. klin. Med. 10, 393 (1889). — (2) Arch. f. exper. Path. 26, 371 (1889). — MINOUCHI: Fol. endocrin. jap. 7, 185 (1932).

NISHI: Arch. f. exper. Path. 62 (1909).

- OBERDISSE: *Klin. Wschr.* **1942 I**, 278, 548.
 PARHON: *J. Physiol. et Path. gén.* **15**, 76 (1913). — POLLAK: *Arch. f. exper. Path.* **61**, 149 (1909). — POULSSON: *Z. exper. Med.* **71**, 577 (1933).
 RATHERY et FROMENT: *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III* **53**, 861 (1937). — REISS: *Klin. Wschr.* **1937 II**, 937. — REISS, KUSAKABE u. BUDLOWSKY: *Z. exper. Med.* **104**, 55 (1938). — RIESSER: *Helvet. med. Acta* **9**, 720 (1942). — ROMEIS: *Biochem. Z.* **135**, 85 (1923). — ROYOFF u. STEWARDT: *Amer. J. Physiol.* **84**, 669 (1923). — RUSSELL: (1) *Amer. J. Physiol.* **122**, 547 (1938). — (2) *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **41**, 626 (1939). — RUSSELL and BENNETT: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **34**, 406 (1936).
 SANDMEYER: *Z. Biol.* **31**, 12 (1895). — SANTO: *Z. exper. Med.* **102**, 390 (1938). — SELYE and DOSNE: *Amer. J. Physiol.* **128**, 729 (1940). — SCHITTENHELM u. EISLER: (1) *Klin. Wschr.* **1932 I**, 1092. — (2) *Z. exper. Med.* **86**, 290 (1933); **95**, 121 (1935). — SCHITTENHELM u. BÜHLER: *Z. exper. Med.* **95**, 197 (1935). — SCHUMANN: (1) *Z. exper. Med.* **106**, 59 (1939). — (2) *Klin. Wschr.* **1939 I**, 225; **1940 I**, 364. — SJÖRGEN and SVEDBERG: *J. amer. chem. Soc.* **53**, 2657 (1931). — SMITH: *Anat. Rec.* **47**, 119 (1930). — SOSKIN, LEVINE and HELLER: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **38**, 6 (1938). — SOSKIN, LEVINE and LEHMANN: *Amer. J. Physiol.* **127**, 463 (1939). — SOSKIN, MIRSKY, ZIMMERMANN and CROHN: *Amer. J. Physiol.* **114**, 110 (1935). — SWINGLE: *Cold Spring Harbor Symp. on quantit. Biol.* **5**, 327 (1937). — STRIECK: *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1937**, 129.
 TASCHIBANA: *Okayama-Igakai-Zasshi (jap.)* **47**, 710, 908 (1935). — THANNHAUSER: *Münch. med. Wschr.* **1916 I**, 581. — THOMAS, MALERANATA u. BULGARU: *Ber. Physiol. Ges. inn. Med.* **1918**, 248. — TUSQUES: *C. r. Soc. Biol. Paris* **129**, 1103 (1938).
 UNDERHILL: *J. of biol. Chem.* **13**, 15 (1912).
 VEIL u. LIPROSS: *Klin. Wschr.* **1938 II**, 655. — VERZÁR: *Erg. Physiol.* **32**, 391 (1931).
 WALKER and HUDSON: *Amer. J. Physiol.* **118**, 130 (1937). — WEISE: (1) *Arch. klin. Chir.* **196**, 624 (1939). — (2) *Dtsch. Z. Chir.* **253**, 145 (1939). — v. WEIZSÄCKER: *Verh. Kongr. inn. Med.* **1931**, 13. — WERTHEIMER: *Pflügers Arch.* **233**, 514 (1934). — WESTPHAL and SANDIS: *J. of biol. Chem.* **116**, 727 (1936). — WILBRANDT u. LASZT: *Biochem. Z.* **259**, 398 (1933). — WILDER, ALLAN, POWER and ROBERTSON: *J. amer. med. Assoc.* **89**, 348 (1927).
 YOUNG: (1) *Lancet* **2**, 372 (1937). — (2) *J. of Physiol.* **90**, 20 (1937). — (3) *Biochemic. J.* **32**, 513, 524, 1521 (1938). — (4) *Chem. a. Ind.* **57**, 1190 (1938). — YOUNG and MARKS: *J. of Physiol.* **93**, 61 (1938).
 ZÜLZER: *Berl. klin. Wschr.* **1907 I**, 475. — ZUNZ et LA BARRE: *Arch. internat. Physiol.* **35**, 286 (1932). — ZWEMER: *Cold Spring Harbor Symp. on quantit. Biol.* **5**, 325 (1937).

2. Nichtdiabetische Hyperglykämien und Glykosurien.

- ALPERN: *Zit. nach LONDON u. KOTSCHNEFF.*
 BÜRGER: (1) *Z. exper. Med.* **5**, 12 (1916). — (2) *Arch. f. exper. Path.* **87**, 233 (1920). — BÜRGER u. KRAMER: *Klin. Wschr.* **1928 I**, 745.
 CHROMETZKA u. BEUTMANN: *Klin. Wschr.* **1940 I**, 196.
 EISNER u. FÖRSTER: (1) *Berl. klin. Wschr.* **1921 I**, 839. — (2) *Z. exper. Med.* **60**, 271 (1928).
 FOLIN and BERGLUND: *J. of biol. Chem.* **51**, 213, 395 (1922).
 GERL u. HOFMANN: *Klin. Wschr.* **1928 I**, 59.
 HAGEDORN: *Diss. Kopenhagen* 1921. — HOLTZ: *Biochem. Z.* **235**, 104 (1931).
 KOTSCHNEFF: (1) *Pflügers Arch.* **205**, 484 (1924); **218**, 661 (1928); **219**, 220 (1928). — (2) *Strahlenther.* **41**, 359 (1931). — (3) *Z. exper. Med.* **75**, 654 (1931).
 LICHTWITZ: *Berl. klin. Wschr.* **1914**, Nr 22. — LOHNSTEIN: *Med. Ztg* **1900**, Nr 30. — LONDON u. KOTSCHNEFF: *Z. exper. Med.* **101**, 767 (1937).
 MANCA: *Policlinico, sez. prat.* **1932**, 517. — MEYER: *Z. exper. Med.* **106**, 409 (1939); **107**, 569 (1940). — MEYTHALER u. DROSTE: *Klin. Wschr.* **1934 I**, 430. — MEYTHALER u. SIEFISCH: *Arch. f. exper. Path.* **178**, 461, 467, 470 (1935). — MORITZ: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **46**, 217 (1840).
 PETREN: *Arch. f. exper. Path.* **99** (1933).
 ROSENBERG: (1) *Arch. f. exper. Med.* **23** (1922). — (2) *Klin. Wschr.* **1923 I**, 925.
 YHERLEY and SWEENEY: *Arch. int. Med.* **40**, 818 (1927).
 WACHSMUTH: *Z. exper. Med.* **70** (1930); **73** (1930).

3. Renaler Diabetes.

- AMMON u. WALTHER: *Klin. Wschr.* **1940 I**, 553.
 BERGSMÄ: *Z. Geburtsh.* **72** (1912). — BOCKELMANN: *Z. Geburtsh.* **88**, 409 (1923); **89**, 1 (1924). — BRUGSCH u. DRESEL: *Med. Klin.* **1919**. — BUFANO: (1) *Riforma med.* **1931 I**, 711. — (2) *Studi sassar.* **14**, 182 (1936).

- DEUEL u. Mitarb.: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **30**, 24 (1934). — DISSEN: Inaug.-Diss. Würzburg (noch nicht veröffentlicht) 1943.
- FLETSCHER, PATERSON and WATERS: Biochemic. J. **31**, 1830 (1937). — FRANK: Z. exper. Path. u. Ther. **18**, 112 (1916).
- GEBHARD: Arch. Verdgskrkh. **56**, 47 (1934). — GRENET et LOUVET: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III **49**, 487 (1933). — GROTE u. HEILMANN: Zbl. Path. **64**, 65 (1936).
- HATLEHOL: Acta med. skand. (Stockh.) Suppl. **8**, 1 (1924). — HJÄRNE: Acta med. skand. (Stockh. **67**, 422 (1927). — HOFF: (1) Klin. Wschr. **1938 I**, 1535. — (2) Münch. med. Wschr. **1938 I**, 161. — HOUSSAY u. BIASOTTI: Pflügers Arch. **227**, 239, 664 (1931).
- JACONO: Bass. Ter. e Pat. chin. **4**, 289 (1932).
- KLEMPERER: Berl. Ver. inn. Med., 18. Mai 1896. — KORTUM: Arch. Kinderheilk. **118**, 162 (1939). — KÜSTNER: Zbl. Gynäk. **1922**, Nr 30.
- LAUTER u. HILLER: Dtsch. Arch. klin. Med. **146**, 355 (1925). — LIPPMANN: Arch. Pat. e Clin. med. **19**, 1 (1938). — LÖHR: Klin. Wschr. **1932 II**, 1134.
- MAASE: Berl. klin. Wschr. **1911 II**, 1757. — MOHR: Z. klin. Med. **42**, 402 (1901).
- PORGES, NOVAK u. STRISOWER: (1) Dtsch. med. Wschr. **1912 II**, 1868. — (2) Z. klin. Med. **78**, 413 (1913).
- RATHERY: (1) Bull. Acad. Méd. Paris III **108**, 1250 (1932). — (2) Riforma med. **1936**, 836. — RÜHL u. THADDEA: Dtsch. Arch. klin. Med. **182**, 1 (1938).
- SALOMON: (1) Dtsch. med. Wschr. **1914**, Nr 5. — (2) Wien. klin. Wschr. **1919**, Nr 26. — SCHEELE u. BECKERHOFF: Zbl. Chin. **1935**, 553. — SCHWEERS: Klin. Wschr. **1936 I**, 155. — SUCIC: Schweiz. med. Wschr. **1937 I**, 312.
- WOLF: Med. Welt **1939**, 909.

4. Hypoglykämie.

- BERGER: (ausführliche Literatur bei SCHNETZ). — BERGER u. SCHNETZ: (1) 49. Kongr. Verh. Wiesbaden **49**, 331 (1937). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. **184**, 1 (1939); **185**, 1 (1939). — BICKEL: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris III **51**, 7 (1935).
- CUSHING: Zit. nach J. WILDER.
- FISCHLER: Münch. med. Wschr. **1925 I**, 112, 471.
- GORDON u. Mitarb.: J. amer. med. Assoc. **85**, 508, 509 (1925).
- HARRIS: (1) J. amer. med. Assoc. **83**, 10, 729 (1924); **100**, 321 (1933). — (2) Amer. J. digest. Dis. a. Nutrit. **1**, 562 (1934); **2**, 557 (1935). — (3) Ann. int. Med. **10**, 514 (1936).
- JOKL: Klin. Wschr. **1930 I**, 984.
- LABBÉ: Presse méd. **1932 I**, 885. — LAMI: Clin. med. ital. **61**, 264 (1930). — LANDAU: Rev. belge Sci. méd. **5**, 549 (1933).
- MARX: Nervenarzt **6**, 193 (1933). — MEYTHALER: Klin. Wschr. **1937 I**, 658. — MEYTHALER u. DROSTE: Klin. Wschr. **1934 I**, 753. — MOORE: Brit. med. J. Nr 3814, 225 (1934).
- NIELSEN: Arch. of Neur. **31**, 1055 (1934).
- TEDSTROM: Ann. int. Med. **7**, 1013 (1934). — TYSON: Amer. J. med. Sci. **190**, 164 (1935).
- UNVERRICHT: Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 207.
- WILDER, J.: (1) Dtsch. Z. Nervenheilk. **112**, 192 (1930). — (2) Wien. med. Wschr. **1932 I**, 399. — (3) Klinik und Therapie der Zuckermangelkrankheiten. Wien-Leipzig-Bern 1936.

III. Pathophysiologie des menschlichen Diabetes.

Zusammenfassende Arbeiten (Z III).

- v. ALFTHAN: Über dextrinartige Substanzen im diabetischen Harn. Helsingfors 1904.
- BÜRGER: Einführung in die pathologische Physiologie, 2. Aufl. Berlin 1936.
- DAKIN: Oxidations and Reductions in the animal Body. London 1921.
- GAYET: Titres et travaux scientifiques. Paris 1933.
- MACLEOD: (1) Kohlehydratstoffwechsel und Insulin. Berlin 1927. — (2) Erg. Physiol. **30**, 408 (1930).
- NEUBERG: (1) Erg. Physiol. **3**, 415 (1904). — (2) Die Pentosurie. In v. NOORDENS Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels, Bd. 2, S. 219. 1907. — NOORDEN, v.: Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels, Bd. 2, S. 90. 1907.
- PETERS: Body water. The exchange of fluids in man. Baltimore 1935.
- PETRÉN: Erg. inn. Med. **28**, 92 (1925).
- ROSIN: Über Fruchtzuckerdiabetes. SALKOWSKI-Festschrift 1904.
- SOSKIN: Physiologic. Rev. **21**, 140 (1941). — STRAUB: Erg. inn. Med. **25**, 1 (1924).
- YOUNG: Endocrinology **26**, 345 (1941).

1. Spezifische Störung des Kohlehydratstoffwechsels.

- ALEXANDER: Verh. Kongr. inn. Med. **31**, 552 (1914). — ALLEN: (1) Boston med. J. **172**, 241 (1915). — (2) J. amer. med. Assoc. **4**, 480 (1915); **74**, 571 (1920); **161**, 16 (1931). — ANSCHEL: Klin. Wschr. **1930 II**, 1400.

- BÁLINT: *Biochem. Z.* **274**, 305 (1934). — BANSI: *Klin. Wschr.* **1932 I**, 21. — BARRENSCHEEN: *Biochem. Z.* **127**, 222 (1922). — BAUER u. WOZAREK: *Wien. Arch. inn. Med.* **1930**. — BERNSTEIN, BOLAFFIO u. WESTENRIJK: *Z. klin. Med.* **66**, 378 (1908).
- CAMMIDGE and HOWARD: *Brit. med. J.* **1920**, 777. — CAMPBELL, OSGOOD and HOSKINS: *Arch. int. Med.* **50**, 952 (1932).
- DE BRUYN, LOBBY u. v. ECKSTEIN: *Ber. dtsh. chem. Ges.* **28**, 3078 (1895). — DILLON and DYER: *Amer. J. med. Sci.* **190**, 683 (1935).
- GABBE: *Biochem. Z.* **187**, 57 (1927). — GÖPPERT: *Berl. klin. Wschr.* **1917**, Nr 20. — GRAFE: (1) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **116**, 437 (1914); **143**, 1, 87 (1923). — (2) *Verh. Ges. inn. Med.* **1921**. — GRAFE u. SORGENFREY: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **145**, 294 (1924).
- HOFMEISTER: *Hoppe-Seylers Z.* **1**, 101 (1877).
- KALTENBACH: *Hoppe-Seylers Z.* **2**, 360 (1878).
- LAVRENCE: *Brit. med. J.* **1**, 377 (1934). — LEVENE and LA FORGE: *J. of biol. Chem.* **15**, 481 (1913).
- NEUBAUER: (1) *Münch. med. Wschr.* **1905**, Nr 38. — (2) *Arch. f. exper. Med.* **61**, 174 (1909).
- PETRIN: *Arch. f. exper. Med.* **99**, 53 (1923).
- ROSIN u. LABAND: *Z. klin. Med.* **47**, 182 (1902).
- SALKOWSKI u. JASTROWITZ: *Zbl. med. Wiss.* **1892**, Nr 19. — SEEGEN: *Zbl. med. Wiss.* **1884**, 756. — SINGER u. WECHSLER: *Wien. klin. Wschr.* **1934 I**, 77. — SNAPPER, GRÜNBAUM u. VAN CREVELD: *Arch. Verdgskrkh.* **38**, 1 (1926). — STEPP: *Erg. Physiol.* **20**, 108 (1922).
- TEOHIO, IDE: *Z. exper. Med.* **24**, 166 (1921). — TRAUOGOTT: *Klin. Wschr.* **1922 I**, 892. — TROPP u. STOYE: *Hoppe-Seylers Z.* **275**, 80 (1942).
- UMBER: *SALKOWSKI-Festschrift*, Berlin 1904, S. 375.
- ZERNER u. WALTUCH: *Biochem. Z.* **58**, 410 (1913).

2. Störungen des Allgemeinstoffwechsels.

- ALLEN and DU BOIS: *Arch. int. Med.* **17**, 1010 (1916). — ANNAU: *Hoppe-Seylers Z.* **224**, 141 (1934).
- BAHR: *Klin. Wschr.* **1933 I**, 764. — BALCAR, SANSUM and WOODYATT: *Arch. int. Med.* **24**, 116 (1919). — BECK: *Mshr. Kinderheilk.* **48**, 256 (1930). — BEDDARD, PEMBREY and SPRIGGS: (1) *J. of Physiol.* **37**, 39 (1908). — (2) *Brit. med. J.* **1908**, 580. — BEUMER: *Verh. dtsh. path. Ges.* **1938**, 188. — BLOOR: *J. of biol. Chem.* **24**, 446 (1916); **25**, 577 (1916); **26**, 417 (1916); **29**, 201 (1921). — BLOOR and GILETTE: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **22**, 251 (1925). — BLUM: *C. r. Soc. Biol. Paris* **93**, 292, 295 (1923). — BLUM et VAN CAULAERT: *Presse méd.* **36**, 1411 (1928). — BLUM et GRABAR: *C. r. Soc. Biol. Paris* **98**, 527 (1928); **101**, 717, 718 (1929). — BLUM et THIERS: *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 643 (1927). — BLUM et WEILL: *C. r. Acad. Sci. Paris* **186**, 466, 667 (1928). — BOOTHBY, SANDIFORD and SLOSSE: *Trans. Assoc. amer. Physicians* **40**, 195 (1925). — BRENTANO: (1) *Z. klin. Med.* **124**, 237 (1933). — (2) *Z. exper. Med.* **99**, 498 (1936). — BRÜGEL: *Klin. Wschr.* **1941 I**, 89. — BÜRGER: *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1931**, 186.
- CHAIKOFF and SOSKIN: *Amer. J. Physiol.* **87**, 58 (1928). — CORI u. CORI: (1) *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **172**, 249 (1933). — (2) *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **36**, 23 (1937). — CULLEN and JONAS: *J. of biol. Chem.* **57**, 541 (1923).
- DODDS and ROBERTSON: *Lancet* **1930 I**, 641. — DU BOIS and VEEDER: *Arch. int. Med.* **5**, 37 (1910).
- EMBDEN u. LOEB: *Hoppe-Seylers Z.* **88**, 246 (1913). — EMBDEN u. OPPENHEIMER: *Biochem. Z.* **45**, 186 (1912). — ENDRES: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **146**, 51 (1925).
- FALTA, BENDEDICT u. JOSLIN: *26. Kongr. inn. Med.* 1909, S. 498. — FALTA u. BERNSTEIN: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **121**, 95 (1916). — FENZ: *Klin. Wschr.* **1936 I**, 46. — FEYERTAG: *Klin. Wschr.* **1922 I**, 17. — FITZ, MURPHY and GRANT: *J. metabol. Res.* **2**, 753 (1922). — FRIEDMANN: (1) *Beitr. chem. Physiol. u. Path.* **11**, 202, 371 (1908). — (2) *Biochem. Z.* **55**, 436 (1913). — FRUGONI-MARCHETTI: *Berl. klin. Wschr.* **1844** (1908).
- GERHARD u. SCHLESINGER: *Arch. f. exper. Path.* **42**, 83 (1899). — GORR: *Biochem. Z.* **254**, 8 (1932). — GRAFE: *Arch. klin. Med.* **113**, 1 (1914). — GRAFE u. WOLFF: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **107**, 201 (1912). — GRIESSHABER: *Z. klin. Med.* **126**, 405 (1934).
- HAGGARD u. HENDERSON: *Zit. nach STRAUB: Erg. inn. Med.* **25**, 1 (1924). — HALDANE and POULTEN: *J. of Physiol.* **37**, 390 (1908). — HALDANE and PRIESTLEY: *J. of Physiol.* **32**, 225 (1905). — HARPUDER u. ERBSEN: *Z. exper. Med.* **46**, 768 (1925). — HASSELBALCH: *Biochem. Z.* **46**, 403 (1912); **8**, 112 (1916). — HASSELBALCH u. LUNDGAARD: *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **27**, 13 (1912). — HERTER u. WAKEMANN: *Zit. nach MONGUIO*. — HOFF: *Dtsch. med. Wschr.* **1932 II**, 1869; **1935 I**, 741, 789. — HØYGAARD: *Zit. nach SCHROEDER: Gesdh.führung* **1942**, 88.

- JOSLIN, GREY and ROOT: *J. metabol. Res.* **2**, 652 (1922).
 KERPEL-FRONIUS: (1) *Erg. inn. Med.* **51** (1936). — (2) *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1466. —
 KUGELMANN: *Klin. Wschr.* **1930 II**, 1533.
 LAURITZEN: *Z. klin. Med.* **90**, 376 (1921). — LE CLERK: *C. r. Soc. Biol. Paris* **123**, 273
 (1936). — LEIMDÖRFER: *Biochem. Z.* **40**, 326 (1912). — LOEB: *Biochem. Z.* **47**, 118 (1912). —
 LOEB, ATCHLEY, RICHARDS and BENNETT: *J. clin. Invest.* **10**, 664 (1931). — LORANT:
Klin. Wschr. **1926 I**, 216.
 McCANCE: (1) *Proc. roy. Soc. Lond.* **119**, 245 (1936). — (2) *Lancet* **1936 I**, 643, 704,
 765, 823. — McCANCE and WIDDOWSON: *J. of Physiol.* **91**, 222 (1937); **95**, 36 (1939). —
 MAGNUS-LEVY: *Z. klin. Med.* **56**, 83 (1905); **60**, 182 (1906). — MEDAK u. PRIBRAM: *Zit.*
 nach BÜRGER. — MONGUIO: *Klin. Wschr.* **1934 II**, 1116. — v. MÜLLER: *Dtsch. med. Wschr.*
1922 I, 513.
 NEUBERG: *Chem. Ber.* **55**, 3624 (1922). — NEUBERG u. GOTTSCHALK: *Biochem. Z.*
146, 164 (1924). — NEUBERG u. HIRSCH: *Biochem. Z.* **134**, 415 (1922).
 OEHME: *Klin. Wschr.* **1923 I**, 1.
 PETERS, BYDD and EISENMANN: *J. clin. Invest.* **12**, 355 (1933). — PETERS, BYDD,
 EISENMANN and HULDS: *J. clin. Invest.* **12**, 377 (1933). — POZKA: (1) *Dtsch. med. Wschr.*
1937 II, 1501. — (2) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **183**, 171 (1938/39). — PORGES, LEIMDÖRFER
 u. MARCOVICI: *Z. klin. Med.* **73**, 389 (1911).
 RABINOWITSCH: *Zit. nach LUSK: Science of nutrition*, 4. Aufl. — RABINOWITSCH and
 MILLS: *J. metabol. Res.* **7/8** (1925/26). — REUTER: *Klin. Wschr.* **1941 I**, 777, 801. — ROLLY:
Dtsch. Arch. klin. Med. **105**, 494 (1912). — RUMPF: *Berl. klin. Wschr.*, **1895 I**, 31.
 SCHWENKENBECHER: *Z. klin. Med.* **134**, 325 (1938). — SLYKE v.: *J. of biol. Chem.*
33, 271 (1918). — v. SLYKE and CULLEN: *J. of biol. Chem.* **30**, 289 (1917). — SUPNIEWSKI:
J. of biol. Chem. **70**, 13 (1926). — STEPP: (1) *32. Kongr. inn. Med.* 1920, S. 190. — (2) *Arch.*
f. exper. Path. **87**, 148 (1920). — (3) *Biochem. Z.* **107**, 60 (1920). — (4) *Hoppe-Seylers Z.*
104, 301 (1921). — STEPP u. BEHRENS: *34. Kongr. inn. Med.* **1922**, S. 153. — STEPP u.
 FEULGEN: *Hoppe-Seylers Z.* **114**, 301 (1921). — STRAUB: (1) *Münch. med. Wschr.* **1911 I**,
 930. — (2) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **109**, 223 (1913); **117**, 397 (1915).
 TOENNISSSEN u. BRINKMANN: *Hoppe-Seylers Z.* **187**, 137 (1930).
 UMBER: *Münch. med. Wschr.* **1924 II**, 1324.
 WILDER, BOOTHBY and BEELER: *J. of biol. Chem.* **51**, 311 (1922).
 ZWENNER and SULLIVAN: *Amer. J. Physiol.* **109**, 117 (1934).

IV. Die Theorie des Diabetes mellitus und die Wirkung des Insulins.

- CHAIKOFF and SOSKIN: *Amer. J. Physiol.* **87**, 58 (1928). — CORI: *Endocrinology* **26**,
 285 (1941). — CORI and CORI: *J. of biol. Chem.* **85**, 275 (1929).
 DAMBROSI: (1) *Tesis Fac. med. Buenos Aires* No 4720 (1933). — (2) *Rev. Soc. argent.*
Biol. **9**, 413, 430 (1933). — (3) *C. r. Soc. Biol. Paris* **114**, 1222, 1228 (1933). — DYE and
 CHIDSEY: *Amer. J. Physiol.* **127**, 745 (1939).
 GAYET et GULLAUME: *C. r. Soc. Biol. Paris* **112**, 1194, 1197, 1327, 1331 (1929). —
 GREMMELS: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.* **194**, 629 (1940).
 HOUSSAY: *Amer. J. med. Sci.* **193**, 581 (1937).
 KRICHESKY: *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **34**, 126 (1936).
 LEWIS u. FOGLIA: *Zit. nach HOUSSAY*. — LÖWI: *Klin. Wschr.* **1927 II**, 2169. — LONG:
Ann. int. Med. **9**, 166 (1935). — LONG and LUKENS: (1) *Sciences (N. Y.)* **79**, 569 (1934). —
 (2) *Proc. Soc. exper. Biol. a. Med.* **32**, 392, 743 (1934/35). — LUKENS, LONG and FRY:
 (1) *Amer. J. med. Sci.* **186**, 153 (1933). — (2) *J. of biol. Chem.* **105**, 111 (1934).
 MANN and BOLLMANN: *Amer. J. Physiol.* **103**, 45 (1932). — MANN and MAGATH: (1) *Arch.*
int. Med. **31**, 797 (1923). — (2) *Erg. Physiol.* **23**, 212 (1924). — (3) *Amer. J. Physiol.* **65**,
 403 (1923); **74**, 238 (1925). — MINKOWSKI: (1) *Kongr. inn. Med.* 1911, S. 564. — (2) *Med.*
Klin. **1911**, Nr 27. — (3) *Dtsch. med. Wschr.* **1922 I**, 475. — (4) *Verh. Kongr. inn. Med.*
1924.
 PUCHE, ALVAREZ: (1) *Treb. Fisiol. Fac. med. Barcelona* **3**, 56 (1929). — (2) *Rev. méd.*
Barcelona **12**, 525 (1929). — (3) *Amer. J. Physiol.* **90**, 280 (1929).
 SOSKIN: *Amer. J. Physiol.* **81**, 382 (1927). — SOSKIN, ESSETT, HERRICK and MANN:
 (1) *Amer. J. Physiol.* **124**, 558 (1938). — (2) *Physiologic. Rev.* **21**, 140 (1941). — SOSKIN
 and LEVINE: *Amer. J. Physiol.* **120**, 761 (1937). — SOSKIN, LEVINE and TAUBENHAUS:
Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **42**, 689 (1939).
 ZUNZ et LA BARRE: (1) *C. r. Soc. Biol. Paris* **96**, 421, 708, 710, 917, 1045, 1400 (1927);
97, 1185, 1416, 1613, 1801 (1927); **98**, 330, 858 (1928); **99**, 335, 1053 (1928); **101**, 141, 144
 (1929); **104**, 113 (1930); **106**, 1241, 1247 (1931); **108**, 225 (1931); **110**, 1001 (1932); **118**,
 794 (1935); **119**, 1174 (1935). — (2) *Arch. internat. Physiol.* **29**, 265 (1927); **31**, 162 (1929);
35, 286 (1932); **42**, 195 (1935).

*B. Spezielle Pathologie und Therapie des Diabetes mellitus.***I. Mortalität, Morbidität und Ätiologie.**

- ALLEN, F.: *J. metabol. Res.* **1**, 1 (1922).
 BARACH: *Arch. int. Med.* **39**, 636 (1927).
 CAMMIDGE, P. J.: (1) *Brit. med. J.* **2**, 738 (1928). — (2) *Lancet* **1934**, 393.
 DRESCHER, S.: *Arch. Verdgskrkh.* **55** (1934).
 GISSEL: *Chirurg. H.* **1**, 5, 6 (1933). Zit. nach JOSLIN. — GOTTSTEIN, A. u. F. UMBER: *Dtsch. med. Wschr.* **1916II**, 1309. — GRAFE, E.: *Med. Klin.* **1938**, Nr 12 u. 13. — GROTE, L. R.: (1) *Dtsch. med. Wschr.* **1931I**, 984. — (2) *Neuzeitliche Diabetesbehandlung. Erg. inn. Med.* **18** (1933).
 HANHARDT, H.: *Erbpathologie des Stoffwechsels. In Handbuch der Erbpathologie, Bd. 4, 2. Hälfte, S. 706.* 1940. — HIMSWORTH, H. P.: *Clin. Sci.* **2**, 117 (1935).
 JACOB, W.: (1) *Erfolge der Insulintherapie beim Diabetes mellitus. Inaug.-Diss. Würzburg 1942.* — (2) *Dtsch. Med. Wschr.* **1942**, Nr 17. — JACOBI, J. u. F. MEYTHALER: *Erg. inn. Med.* **45**, 189 (1933). — JOHN: *Ann. int. Med.* **8**, 198 (1934).
 KRETSCHMER: *Klin. Wschr.* **1936 I**, 42.
 LABBÉ, M.: *Annual Med.* **7**, 541 (1927). — LEMSER, H.: *Arch. Rassenbiol.* **33**, 193 (1939). — LENZ, F.: In BAUR-FISCHER-LENZ, 4. Aufl., Bd. 1: *Die krankhaften Erbanlagen. München 1936.*
 Medical Department of the United States Army in the Worldwar. Washington 1935 (?).
 PINCUS and WHITE: *J. amer. med. Assoc.* **186**, 1 (1933).
 REINWEIN, H.: *Das ärztliche Gutachten im Versicherungswesen, herausgeg. von A. W. FISCHER und MOLINEUS, Bd. 2, S. 665.* Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1937.
 SCHMITZ, R.: *Prognose und Therapie der Zuckerkrankheit.* Bonn 1892. — SECKEL, H.: *Z. klin. Med.* **102**, 195 (1925). — STEFFENS, A.: *Zur Kenntnis des Diabetes durch Trauma. Inaug.-Diss. Würzburg 1936.* — STEINER, F.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **178**, 497 (1936); **182**, 231 (1938). — STERN, R.: *Über traumatische Entstehung innerer Krankheiten, 3. Aufl. Jena 1930.* — STRAUSS, H.: In v. SCHJERING'S *Handbuch der ärztlichen Erfahrungen im Weltkrieg 1914—1918, Bd. 3, S. 597.* 1921. — STRIECK, F.: *49. Kongr. Verh. inn. Med.* **1937**, 129.
 BERGH, H. THEN: *Arch. Rassenbiol.* **32**, 291 (1938). — THOMSEN, V.: *Studies of trauma and carbohydrate metabolism with special reference to the existence of traumatic diabetes. Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **91** (1938) und als Buch Verlag Levin u. Munksgaard, Copenhagen 1938.
 ULLMANN, H.: *Med. Welt* **1928**, Nr 3. — UMBER, F.: (1) *Klin. Wschr.* **1931**, Nr 1. — (2) *Dtsch. med. Wschr.* **1932**, Nr 7/8; **1934**, Nr 15; **1940**, Nr 28, 771. — UMBER, F. u. GOTTSTEIN: *Dtsch. med. Wschr.* **1916**, Nr 43. — UMBER, F. u. M. ROSENBERG: *Klin. Wschr.* **1927**, Nr 6, 5.
 VEIL, W. H.: *Dtsch. med. Wschr.* **1930**, Nr 18. — VEIL, W. H. u. A. STURM: *Die Pathologie des Stammhirns und ihre vegetativen klinischen Bilder als Erkenntnis und Grundlage der Unfallbegutachtung innerer Krankheiten.* Jena: Gustav Fischer 1942.

II. Pathologisch-anatomische Befunde.

Neuere zusammenfassende Darstellungen:

- WARREN, SH.: *The Pathology of Diabetes mellitus.* Philadelphia: Lea and Febiger 1930. — WEICHELBAUM, A.-E. J. KRAUS: In *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, herausgeg. von HENKE-LUBARSCH, Bd. V/2, S. 7.* 1929.
- ALLEN, F. M.: (1) *J. metabol. Res.* **1**, 1 (1922). — (2) *J. amer. med. Assoc.* **89**, 661 (1927).
 CAWLEY, T.: *Lond. med. J.* **9**, 286 (1788). — CLARK: *Anat. Anz.* **43**, 81 (1913). — CONROY: *J. metabol. Res.* **2**, 367 (1922).
 FERNER, H.: (1) *Dtsch. Z. Verdgs- u. Stoffw.krkh.* **6**, 21 (1942). — (2) *Virchows Arch.* **309**, 87 (1942).
 HANSEMANN, D.: *Z. klin. Med.* **26**, 191 (1894). — HEIBERG, K. A.: (1) *Virchows Arch.* **204**, 175 (1911). — (2) *Die Krankheiten des Pankreas.* Wiesbaden 1914. — HERXHEIMER, G.: (1) *Verh. dtsh. pathol. Ges.* **9**, 263 (1905). — (2) *Verh. Ges. Verdgskrkh.* **11**, 112 (1939).
 MERING, J. v. u. O. MINKOWSKI: *Arch. f. exper. Path.* **26**, 371 (1889/90).
 OPIE: *Bull. Hopkins Hosp.* **12**, 263 (1901). — OTANI: *Amer. J. Path.* **3**, 1 (1927).
 SOBOLIEW, L. W.: *Virchows Arch.* **168**, 91 (1902); **177** (1908).
 WEICHELBAUM, A.: (1) *Die Veränderungen des Pankreas beim Diabetes mellitus.* Wien. 1910. — (2) *Wien. klin. Wschr.* **1911 I**, 153.

III. Einteilung und klinische Verlaufsformen des Diabetes mellitus.

a) Unkomplizierte Verlaufsarten.

- AKEREN, V.: Acta med. scand. (Stockh.) **67**, 14 (1927).
 CRASSUSIS, M. u. P. POULIKAKOS: Dtsch. Arch. klin. Med. **187**, 110 (1941).
 KYLIN, E.: Klinische und anatomische Studien über die Hypertonielerkrankheit. Stockholm 1923.
 LANCERAUX, E.: Bull. Acad. Méd., Paris II. s. **6**, 1215 (1877); **19**, 588 (1888). — LAPIÈRE: Sur le diabète maigre dans ses rapports avec les altérations du pancreas. Thèse de Paris 1879.
 MARAÑON, G.: Prädiabetische Zustände. Abhandlungen aus den Grenzgebieten der inneren Sekretion, H. 5. Budapest-Leipzig- R. Novak & Co. 1927.
 PERCIVAL: Lancet **210** (1926).
 SCHMIDT, R.: (1) Wien. Arch. inn. Med. **7** (1923). — (2) Med. Klin. **1924**, 507. — (3) Klin. Wschr. **1930 II**, 1966. — STRIECK, F.: Klin. Wschr. **1937**, Nr 11, 381.
 WIECHMANN: Münch. med. Wschr. **1929 I**, 189, 831.

b) Begleitkrankheiten und Komplikationen.

1. Infektionskrankheiten.

- BAYNE-JONES: Bull. N. Y. Acad. Med. **12**, 278 (1936). — BOLLER: Beitr. Klin. Tbk. **85**, 173 (1934). — BUJWID: Zbl. Bakter. **4**, 577 (1888).
 DELJANNIS, G.: (1) Wien. Arch. klin. Med. **27**, 97 (1935). — (2) Med. Klin. **1937 I**, 668. — DELJANNIS, G. u. G. PETASSIS: Wien. klin. Wschr. **1932 I**, 909.
 ESCUDERO, P.: Arch. argent. Enferm. Apar. digest. **3** (1927).
 HANDMANN, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. **102**, 1 (1911). — HORSTER, H.: (1) Untersuchungen über das Zustandekommen einer verminderten Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen bei Krankheiten. I. Mitt. Habilitationsschrift. Würzburg 1933. — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. **176**, 502 (1934).
 KAISER: Z. Tbk. **76**, 103 (1936). — KARLINSKI: Zbl. Bakter. **4**, 580 (1888). — MCKEAN, R. M., G. C. THOSTESON and N. BROOKS: Amer. Rev. Tbc. **43**, 31 (1941). — KESTERMANN u. VOIGT: Dtsch. klin. Med. **185**, 258 (1939); **186**, 165 (1940). — KNOLLE: Die Serumbakteriämie bei Diabetes mellitus. Inaug.-Diss. Marburg 1935.
 LABBÉ, M., R. BOULIN et JUSTIN BESANÇON: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris **54**, 1781 (1930). — LUNDBERG, E.: Acta med. scand. (Stockh.) **62** (1924).
 MARCHAL de CALOI: Recherches sur les accidents diabétiques. Paris 1864.
 PILGERSDORFER, W.: Wien. Arch. inn. Med. **32**, 7 (1938).
 ROOT, H. F.: The Association of Diabetes and Tuberculosis. New England J. Med. **210**, Nr 1—4 (1934). — ROOT, H. F. and W. R. BLOOR: Amer. Rev. Tbc. **39**, 714 (1939).
 SOSMAN, C. and J. H. STEIDEL: Amer. Roentgenol. **17**, 625 (1927). — STEINBACH, KLEIN and DESKOWITZ: Amer. Rev. Tbc. **32**, 655 (1936).
 WASSMUND, H.: Beitr. Klin. Tbk. **67**, 552 (1927).

2. Hautkrankheiten.

- BEST: Lancet **1934 II**, 1274. — BOWEN: Hautaffektionen bei Stoffwechselanomalien. J. amer. med. Assoc. **55**, 209 (1910). — BUTLER: U. S. nav. med. Bull. **21**, 615 (1924).
 HORSTER, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. **176**, 502 (1934). — HULSEY and JORDAN: J. amer. med. Assoc. **169**, 267 (1925).
 LANGSTEIN, O.: Handbuch der Kinderheilkunde, herausgeg. v. PFAUNDLER u. SCHLOSSMANN, Bd. 1. 1923.
 MAJOR: Bull. Hopkins Hosp. **35**, 27 (1924).
 NOORDEN, C. v.: Verh. des 5. internat. Dermat. Kongr. Berlin 1904.
 PRIESEL u. WAGNER: Die Zuckerkrankheit im Kindesalter. Leipzig: Georg Thieme 1932. — PRINGSHEIM, J.: Biochem. Z. **15**, 52 (1909).
 ROTMANN: Zbl. Hautkrkh. **22**, 26 (1927).
 WYNHAUSEN, O. J.: Berl. klin. Wschr. **1921 I**, 128.

3. Krankheiten der Atemorgane.

- KÖNIG: Med. Klin. **1931**, 545.
 LEICHTENSTERN, O.: Münch. med. Wschr. **1930 I**, 535.

4. Krankheiten der Verdauungsorgane.

- ALBERS, H.: Klin. Wschr. **1936 II**, 1397.
 BECKER u. KESTERMANN: Dtsch. Arch. klin. Med. **179**, 232 (1937). — BOGDATJAN, M. G. u. W. K. OSTROWDOFF: Arch. Verdgskrkh. **50**, 210 (1931). — BOLLER u. ÜBERRACK: (1) Wien. Arch. inn. Med. **22**, 307 (1932). — (2) Klin. Wschr. **1933 I**, 432.
 FABER: Arch. Verdgskrkh. **27** (1921). — FABIAN: Z. klin. Med. **131**, 403 (1937). — FABIAN u. STARK: Z. klin. Med. **133**, 747 (1938). — FENZ, E.: Wien. Arch. inn. Med. **32**, 283 (1938).

- KALK, H. u. F. B. MEYER: Z. klin. Med. **120**, 692 (1932). — KATSCH: Arch. Verdgskrkh. **43**, 224 (1928). — KENT: Amer. Acad. Dental Sci. Boston, 3. Dez. 1934.
 LANDÉ: Klin. Wschr. **1931 I**, 359. — LAPP, F. W. u. H. DIBOLD: Dtsch. Arch. klin. Med. **173**, 550 (1932).
 WIECHMANN, E. u. GATZWEILER: Dtsch. Arch. klin. Med. **157**, 208 (1927).

5. Leber- und Gallenleiden.

- BERNARD, CL.: Lecons sur le Diabète. Paris 1877. — BORDLEY, J.: Bull. Hopkins Hosp. **47**, 113 (1930).
 ENGEL: Z. klin. Med. **141**, 92 (1942).
 FALTA, W.: Med. Klin. **1935 II**, 1157. — FERGER: Z. klin. Med. **119**, 81 (1931).
 GLÉNARD: Lyon méd. 1890.
 HOFFMANN, A.: Lehrbuch der Konstitutionskrankheiten. Leipzig 1893.
 KATSCH: Arch. Verdgskrkh. **43**, 224 (1928).
 LANDÉ: Klin. Wschr. **1931 I**, 359. — LASCH, F.: Dtsch. med. Wschr. **1940**, Nr 33, 903.
 PUSINELLI: Berl. klin. Wschr. **1896 I**, 739.
 QUINCKE, H.: Berl. klin. Wschr. **1876 I**, 529.
 RABINOWITSCH: Canad. med. Assoc. J. **14**, 296 (1924).
 SHELDON, J. H.: Haemochromatosis. London: Oxford Univ. Press 1935. MEULEN-GRACHT. Zit. nach FALTA. Med. Klin. **1935 II**, 1157. — STRECK, F.: Dtsch. Arch. klin. Med. **178**, 167 (1935).
 WARREN: The Pathology of Diabetes mellit. Philadelphia: Lea a. Febiger 1930. — WÖHRMANN, W.: Z. klin. Med. **108**, 646 (1928).

6. Andere Pankreaserkrankungen.

- LA BARRE, J. et G. BOOLEMANN: C. r. Soc. Biol. Paris **108**, 227 (1931). — LA BARRE, J. et P. DESTREE: Arch. internat. Physiol. **31**, 121 (1939). — LA BARRE, J.: Verh. Ges. Verdgskrkh., 14. Tagg 1938, 290.
 CAWLEY: Lond. med. J. **4**, 289 (1788).
 v. HANSEMAN: Z. klin. Med. **26**, 191 (1894). — HERXHEIMER, G.: Dtsch. med. Wschr. **1806 I**, 829. — HOUSSA, P.: C. r. Soc. Biol. Paris **123**, 519 (1936); **124**, 1252 (1937).
 JONES, CH. M., W. B. CASTLE, H. B. MULHOLLAND and F. BAILEY: Arch. int. Med. **35**, 315 (1925).
 LAZARUS: Z. klin. Med. **51**, 95 (1904); **52**, 146 (1904). — LOMBROSE, U.: Arch. di Fisiol. **3**, 205 (1906).
 OSER: (1) Erkrankungen des Pankreas. In NOTHNAGEL'S Handbuch 1898 und in NOTHNAGEL'S Practic. Diseases of the Liver, p. 11. Philadelphia 1903.
 PRATT, J. and L. H. SPOONER: Arch. int. Med. **24**, 665 (1911).
 SANTOIAMA, G.: Arch. ital. Dermat. **5**, 469 (1931). — SCHLAGENHAUFER: Zit. nach SCHLESINGER. JADASSOHN'S Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten, Bd. 16, Tl. 2. Berlin 1931. — SEEGER: Radiology **10**, 126 (1928).
 WARFIELD: J. amer. med. Assoc. **89**, 654 (1927).

7. Andere Stoffwechsel- und innersekretorische Erkrankungen.

- ALLEN, F. M.: J. metabol. Res. **3**, 61 (1923). — ALLEN, F. M. and ROWTREE: Endocrinology **15**, 97 (1931). — ATKINSON: Endocrinology **17**, 308 (1936); **20**, 245 (1938).
 BARTELHEIMER, H.: Extrainsuläre hormonale Regulatoren im diabetischen Stoffwechsel. Erg. inn. Med. **59**, 595 (1940). — BAUER, J.: Klin. Wschr. **1933 II**, 1553; **1935 I**, 361. — BREBL u. WICHELS: Virchows Arch. **257**, 182 (1926). — BOMSKOW, CHR. u. SLADOVIC: Zbl. Chir. **253**, 563 (1940). — BORCHARDT: Z. klin. Med. **66**, 332 (1908). — BOUCHARDET: De la glycosurie de diabète sucré. Paris 1875. — BRYAN: Zit. nach JOSLIN u. LAHEY (s. unten).
 COLWELL: Medicine **6**, 1 (1927). — CUSHING, H.: (1) Bull. Hopkins Hosp. **50**, 137 (1932). — (2) J. amer. med. Assoc. **99**, 280 (1932).
 DAVIDOFF and CUSHING: Arch. int. Med. **39**, 673 (1927).
 FALTA, W.: Verh. 52. Kongr. inn. Med. **1940**, 424.
 GÄRTNER, W.: (1) Über Paragangliome des Nebennierenmarks. Inaug.-Diss. Würzburg 1936. — (2) Z. Kreislaufforsch. **28**, 82 (1936). — GAVAZZENI, L.: Zbl. Neur. **58**, 244 (1931). — GIGON, A.: Zit. bei E. HANHARDT: Handbuch der Erbbiologie des Menschen, Bd. 4, Teil 2., S. 691. 1940.
 HANHARDT, H.: Erbpathologie des Stoffwechsels im Handbuch der Erbpathologie, Bd. 4, 2. Hälfte, S. 706. 1940. — HOLST, J.: Schweiz. med. Wschr. **1923 I**, 147, 725. — HOUSSAY, B. A.: Klin. Wschr. **1933 I**, 733.
 JACOT: Glycogène, Adrenaline et Insuline. Paris: Masson et Cie. 1926. — JOHN: (1) Arch. int. Med. **37**, 489 (1926). — (2) J. amer. med. Assoc. **99**, 620 (1932). — JOSLIN and LAHEY: (1) Amer. J. med. Sci. **176**, 1 (1928). — (2) Ann. Surg. **100**, 629 (1934).
 KALK u. BÜCHNER: Klin. Wschr. **1934 I**, 613, 617. — KÖHLER, V.: Klin. Wschr. **1941**, Nr 33, 844. — KÖHLER, V. u. FLECKENSTEIN: Dtsch. Arch. klin. Med. **189**, 530 (1942). — KOLLE, P. L.: Presse méd. **186** (1937).

- LABBÉ, M.: *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **81**, 237 (1937). — LAWRENCE and McCANCE: *Lancet* **1**, 76 (1933). — LONCOPE: *J. amer. med. Assoc.* **90**, 1 (1928). — LUCKE, H.: *Erg. inn. Med.* **46**, 94 (1934).
- MAINZER u. JOEL: *Wien. klin. Wschr.* **1935 I**, 1040. — MAJOR and HELWIG: *J. amer. med. Assoc.* **86**, 1766 (1926).
- NOOTHOVEN, VAN GLOOR en SCHALY: *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **75**, 1422 (1931). — NEUSSER u. WIESSEL: *Erkrankungen der Nebennieren*. In NOTHNAGEL'S Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl. 1910.
- OBERDISSE, K.: *Klin. Wschr.* **1942**, 278.
- POLLAK, L.: *Wien. klin. Wschr.* **1925**. — PORGES, O.: *Z. klin. Med.* **69**, 341 (1910).
- RALLI: *Arch. int. Med.* **47**, 329 (1931).
- SAMUELS, J.: (1) *Arch. di Radiol.* **16** (1938). — (2) *Strahlenther.* **61** (1938). — (3) *Lehrbuch der kausalen Therapie innerer Erkrankungen (im Erscheinen begriffen)*. — SECKEL, H.: *Z. klin. Med.* **102**, 195 (1925). — SHEPARDSON and WEVER: *Internat. Clin.* **4**, 133 (1934). — STENSTRÖM: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **152**, 173 (1926). — STRIECK, F.: *Verh. 49. Kongr. inn. Med.* **1937**, 129.
- THADDEA: *Erkrankungen der Nebennieren*. *Erg. inn. Med.* **54**, 753 (1938).
- UMBER: *Med. Klin.* **1927 I**, 1. — UNVERRICHT: *Dtsch. med. Wschr.* **1926 II**, 1298.
- VOLHARD, F.: *Handbuch der inneren Medizin*, Bd. 6, Teil 1, S. 388, Teil 2, S. 1742. Berlin: Springer 1931.
- WEINSTEIN, A.: *Bull. Hopkins Hosp.* **21**, 27 (1933). — WILDER, R. M.: *Arch. int. Med.* **38**, 736 (1926).

8. Krankheiten der Kreislauforgane.

- BELLET and DYER: *Amer. Heart J.* **13**, 72 (1937). — BOHNENKAMP, H.: *Med. Welt* **1938**, Nr. 48. — BOWEN and KÖNIG: *Buffalo gen. Hosp. Bull.* **5**, 31 (1927). — BUERGER: *Arch. Diag.*, April **1915**. *Zit. nach JOSLIN*.
- COBET, R.: *Med. Klin.* **1938**, Nr. 42. — COLLENS: *Amer. Heart J.* **11**, 705 (1936). — CRASSUSIS, M. u. P. POULIKAKOS: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **187**, 110 (1941).
- DIBOLD u. FALKENSAMMER: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **181**, 125 (1937).
- FISCHER, A. W.: *Erg. Chir.* **19**, 1 (1926). — FRERICHS: *Über den Diabetes*. Berlin 1884.
- GRAFE, E.: (1) *Münch. med. Wschr.* **1930**, Nr. 44. — (2) 14. Tagg dtsch. Ges. Kreislauforsch. 1941, S. 125.
- HEPBURN, J. and GRAHAM: *Amer. J. med. Sci.* **176**, 782 (1928). — HERMANN: *Passive vascular Exercises*. J. B. Lippinkott 1936. — HÉTENYI, G.: *Wien. Arch. inn. Med.* **13**, 95 (1927). — HITZENBERGER, K.: *Wien. Arch. inn. Med.* **2**, 641 (1921).
- KYLIN, E.: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **145**, 373 (1924).
- LABBÉE, M. et LENFANTIN: *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris* **48**, 522 (1924).
- MAJOR: *Arch. int. Med.* **44**, 797 (1929). — MARAÑON: (1) *Zbl. inn. Med.* **43**, 169 (1922).
- (2) *Abhandlungen der Grenzgebiete der inneren Sekretion*, H. 5. 1927. — MISSKE, B. u. H. SCHÜTT: *Dtsch. Z. klin. Med.* **178**, 359 (1936). — MORRISON, L. B. and S. G. BOGAN: *Amer. J. med. Sci.* **174**, 313 (1927).
- NATHANSON, N. H.: *Amer. J. med. Sci.* **183**, 459 (1932).
- ROOT, H. J.: *Arch. Surg.* **22**, 179 (1931). — ROOT, R. J. and A. GRAYBILL: *J. amer. med. Assoc.* **1930**, 915.
- SCHWARZ: *Zit. nach FALTA*. — SCHWEERS, A.: *Z. klin. Med.* **134**, 239 (1938). — SHEPARDSON, H. CL.: *Arch. int. Med.* **45**, 674 (1930). — STREIT, T.: *Z. klin. Med.* **125**, 313 (1933).
- WANG, S. H.: *China med. J.* **51**, 159 (1937). — WHITE, PR.: *Diabetes in Childhood and Adolescence*. Philadelphia: Lea and Febiger 1932. — WILDER, R. M.: *South. med. J.* **19**, 241 (1926).

9. Krankheiten der Nieren und Harnwege.

- ASCHOFF, L.: *Lehrbuch der pathologischen Anatomie*. Jena 1938.
- EHRlich: *Z. klin. Med.* **6**, 33 (1883).
- FAHR, TH.: *Dtsch. med. Wschr.* **1916 II**, 1337.
- KIMMELSTIEL and WILSON: *Amer. J. Path.* **12**, 83 (1936).
- SPÜHLER, O. und L. ZOLLINGER: *Arch. klin. Med.* **190**, 321 (1943).
- ROSENFELD, M.: *Arch. f. exper. Path.* **99**, 143 (1923).
- SHARKEY and ROOT: *J. amer. med. Assoc.* **104**, 2231 (1935).

10. Erkrankungen des Nervensystems und der Sinnesorgane.

- BRAUN, R.: *Graefes Arch.* **136**, 256 (1936). — BRUGSCH, TH., DRESEL, L. LEVY: *Z. exper. Path. u. Ther.* **21**, 358 (1920).
- CERUTI: *Clin. med. ital.* **168**, 707 (1937). — CURTIUS, STÖRRING u. SCHÖNBERG: *Z. Neur.* **153**, 719 (1935).
- DIEBOLD u. FALKENSAMMER: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **181**, 125 (1937).
- ELSCHNIG, A.: *Med. Klin.*, Beih. **1929**.
- FISCHER: *Klin. Mbl. Augenheilk.* **106**, 609 (1941). — FROMELT: *Klin. Wschr.* **1938 I**, 404.

GRAFE, ED.: Erkrankungen der Augen. In v. NOORDEN und ISAAC (Z). — LE GRAND DU SAULLE: Gaz. Hop. 1884, No 18, 21, 24, 27, 30. — GRIGGS: Arch. of Neur. 38, 564 (1937).

HEINE: (1) Krankheiten des Auges in Zusammenhang mit der inneren Medizin. Berlin 1921. — (2) Dtsch. med. Wschr. 1939 I, 398. — HEINSIUS, E.: Klin. Wschr. 1939, 1158. — HIRSCHBERG: Dtsch. med. Wschr. 1891 I/II, 467, 1890. — HOFF, F.: Münch. med. Wschr. 1935 II, 1478.

JORDAN: Arch. int. Med. 57, 307 (1936).

LAUDENHEIMER: Berl. klin. Wschr. 1898, Nr 21.

MAJOR: J. amer. med. Assoc. 83, 2004 (1924). — MAJOR and CURRAN: J. amer. Med. Assoc. 84, 674 (1925). — MORGAN: J. nerv. Dis. 85, 125 (1937).

ONFRAY, R.: Annales d'Ocul. 159, 599 (1922).

PASSOW: Inaug.-Diss. Würzburg 1943 (im Erscheinen begriffen). — PRIESEL, R. u. R. WAGNER: Die Zuckerkrankheit und ihre Behandlung im Kindesalter. Leipzig 1932.

SHEPARDSON and CRAWFORD: California Med. 35, 111 (1931). — STÖRRING: Dtsch. Wschr. 1937 I, 10. — STRIECK, F.: Verh. 49. Kongr. inn. Med. 1937, 129.

TAUBENHAUS: (1) Med. Klin. 1934 II, 1390. — (2) Z. Augenheilk. 85 (1934). — THEN BERG, H.: Z. Neur. 165, 278 (1939).

VOLHARD, F.: Kongr. inn. Med. 1921, S. 422.

WAITE and BEETHAM: New England J. Med. 212, 367 (1935). — WUTH: Z. Neur. 64, 83 (1921).

11. *Komplikationen mit chirurgischen Erkrankungen einschließlich maligner Tumoren.*

BIGENOW and LOMBARD: Zit. nach JOSLIN (Z) S. 514. — BROW and LONG: Anesth. and Analg. 9, 193 (1930).

FISCHER, A. W.: Erg. Chir. 19, 1 (1926).

HOFFMANN: New England J. Med. 211, 165 (1934).

MCKITTRICK and ROOT: (1) Diabetic Surg. Philadelphia: Lea and Febiger 1928. — (2) Arch. Surg. 40, 1057 (1940).

LABBÉ, BOULIN, UHRY et ANTONELLI: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 52, 320 (1936).

MARBLE: New England J. Med. 211, 339 (1934).

STÖRRING: Med. Klin. 1936, 1589.

WALTERS, MEYERDING, JUDD and WILDER: Minnesota Med. 17, 517 (1934). — WILSON and MAHER: Amer. J. Canc. 16, 227 (1932).

12. *Diabetes und Schwangerschaft.*

BOUCHARDAT: De la glycosurie chez diabète sucré. Paris: Baillière 1875.

FISCHER, L.: Zbl. Gynäk. 1935, 249. — FORRO: Wien. klin. Wschr. 1937 I, 1303. — FRERICHs: Über den Diabetes. Berlin 1884.

HEIBERG, K. A.: Virchows Arch. 287, 629 (1933). — HEYNEMANN, TH.: Z. Geburtsh. 111, 150 (1935).

KRAUS, J.: Med. Klin. 1936 I, 375. — KRAUS, in VEIT-STÖCKEL: Handbuch der Gynäkologie, 3. Aufl., Bd. 9, S. 845. München 1936.

LECORCHÉ: Traité du diabète, Paris 1877.

MAASE: Charité-Ann. 35, 33 (1911).

NOVAK u. PORGES: (1) Berl. klin. Wschr. 1912 II, 2255. — (2) Z. klin. Med. 78, 413 (1913). — NÜRNBERGER, SEITZ u. HALBAN: Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 6, Teil 1, S. 484. 1927.

OFFERGELD, H.: Arch. Gynäk. 86, 160 (1908).

PARSON, RANDALL and WILDER: Med. Clin. N. Amer. 10, 679 (1926).

RATHERY, F. et P. FROMENT: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris, III. s. 54, 645 (1938). — ROSENBERG, M.: Ber. Gynäk. 14, 337 (1928).

SCHUR, H.: Stoffwechsel und Gynäkologie. In HALBAN-SEITZ' Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. 4, S. 777. 1928. — SEITZ, L.: Pathologie der Schwangerschaft. DÖDERLEINs Handbuch der Geburtshilfe, Bd. 2, 2. Aufl. 1925. — STÄHELIN: Schweiz. med. Wschr. 1941, Nr 43.

UMBER u. ROSENBERG: Z. klin. Med. 100, 655 (1924); 108, 33 (1928).

WHITE, P., P. S. TITUS, E. P. JOSLIN and H. HUNT: Amer. J. med. Sci. 198, 482 (1939).

13. *Seltene Komplikationen mit bisher nicht genannten Krankheiten.*

BENJAMIN: Fol. haemat. 52, 113 (1934).

MURPHY and HOWARD: Rev. Gastroenterol. 3, 105 (1936).

NEUBURGER: Z. klin. Med. 121, 688 (1932).

ROOT: (1) J. amer. med. Assoc. 96, 928 (1931). — (2) New England J. Med. 208, 819 (1933).

SECKEL: Z. klin. Med. 102, 195 (1926).

c) Die Endstadien der Erkrankung

(Symptomatologie des Coma diabeticum, Kreislaufkollaps).

ALLEN, F. N.: Amer. J. med. Sci. 174, 506 (1927).

BEARWOOD: J. amer. med. Assoc. 105, 1168 (1935). — BERNING, H.: Erg. inn. Med.

57, 582 (1939). — BERTRAM: Erg. inn. Med. **43**, 258 (1932). — BÖGER u. WENDT: Med. Klin. **1933 II**, 1203.

ENGEL: Klin. Wschr. **1937 I**, 775.

GRAFE, ED.: In v. NOORDEN u. ISAAC (Z) S. 319.

HEINE: (1) Krankheiten des Auges im Zusammenhang mit der inneren Medizin und Kinderheilkunde. Berlin 1921. — (2) Dtsch. med. Wschr. **1930 I**, 398. — HEINKELE: Med. Klin. **1939 I**, 15.

KLEE: Dtsch. Arch. klin. Med. **129**, 275 (1919). — KÖNNECKE: Z. exper. Med. **28**, 385 (1922). — KRAUSE: Verh. 21. dtsch. Kongr. inn. Med. **1904**, 439. — KUSSMAUL: Dtsch. Arch. klin. Med. **14**, 1 (1874).

LAUTER u. BAUMANN: Dtsch. Arch. klin. Med. **159**, 65 (1928).

NAEGEL, O.: Differentialdiagnose in der inneren Medizin. Leipzig: Georg Thieme 1937.

WARFIELD: J. amer. med. Assoc. **89**, 654 (1927).

IV. Die Diagnose der Zuckerkrankheit und der sogenannten Diabetes renalis.

BARTHELHEIMER, H.: Z. klin. Med. **135**, 222 (1939). — BONEM u. HECHT: Med. Klin. **1928 II**, 1580.

FRANK, E.: Arch. f. exper. Path. **72**, 387 (1913). — FOWLER: Ann.int. Med. **7**, 518 (1933).

HANHART: Erbpathologie des Stoffwechsels. In Handbuch der Erbbiologie des Menschen, Bd. 4, Teil 2, S. 706. Berlin: Springer 1940. — HJÄRNE: Acta med. scand. (Stockh.) **67**, 422 (1927). — HOFF, F.: Klin. Wschr. **1938 II**, 1535. — HOLST: (1) Z. klin. Med. **95**, 394 (1922). — (2) Acta med. scand. (Stockh.) **78**, 282 (1932).

KLEMPERER: Berl. Ver. inn. Med., 18. Mai 1896.

LÉPINE: Le diabète sucré. Paris 1909.

MACLAREN, J.: Medical Insurance Examination. Zit. nach HANHART.

ROBBERS, H. u. WESTENHOFER: Klin. Wschr. **1939 I**, 927. — RÜHL, A. u. S. THADDEA: Dtsch. Arch. klin. Med. **182**, 1 (1938).

THADDEA, S.: Erg. inn. Med. **54**, 753 (1938).

UMBER, F. u. M. ROSENBERG: Z. klin. Med. **100**, 655 (1924).

VERZÁR, F. u. L. LAZST: Pflügers Arch. **236**, 693 (1935); **237**, 476 (1936); **239**, 136 (1938).

V. Die Therapie des Diabetes mellitus.

BRENTANO, C.: Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 365, 409; **1936 II**, 1409.

ERKELENTZ, B.: Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 1911.

GRAFE, E.: Ver. dtsch. Ges. inn. Med. **1937**, 78.

LAURITZEN, M.: Ther. Gegenw., Nov. **1930**.

SCHMIDT, R.: (1) Med. Klin. **1924 I**, 514. — (2) Klin. Wschr. **1930 II**, 1969. — STAUB, H.: Verh. Ges. Verdgs- u. Stoffw.krkh. Wien **1932**, 101. — STEINER u. LEMSER: Münch. med. Wschr. **1940 II**, 1657.

a) Die diätetische Therapie.

ALLEN, F. M.: (1) Glycosurie and Diabetes. Boston 1913. — (2) Boston med. J. **172**, 241 (1915). — (3) J. amer. med. Assoc. **74**, 571 (1920). — ARBORELIUS: Acta med. scand. (Stockh.) **88**, Suppl., 245, 257 (1938). — ATHANASIU, A.: Dtsch. Arch. klin. Med. **172**, 358 (1932).

BAISSET, A. et CH. DARNAND: Ann. Méd. **43**, 138 (1938). — BANSI: Med. Welt **1933 II**, 1536. — BARTELHEIMER, H.: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. **182**, 546 (1938). — (2) Med. Welt **1939 I**, 167. — BECKER, CH.: Arch. Verdgskrkh. **56**, 260 (1934). — BLUM: Münch. med. Wschr. **1911**, Nr 26. — BOUCHARDAT, A.: De la glycosurie chez diabète sucré, p. 154. Paris 1875. — BRAUCHLE, A.: Verh. 49. Kongr. inn. Med. Wiesbaden **1937**, 58. — BRENTANO, C.: (1) Dtsch. med. Wschr. **1935 I**, 365, 409; **1936 II**, 1409. — (2) Z. exper. Med. **98**, 677 (1936). — BRENTANO, C. u. C. v. KAISER: Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 213. — BÜRGER, M.: Die Ernährungsbehandlung der Zuckerkrankheit mit Anhang und anschließend Diskussion. Verh. 40. dtsch. Ges. inn. Med. Wiesbaden **1937**, 23.

CARPENTER and ROOT: Arch. int. Med. **42**, 64 (1928). — COSTA e MASNELLI: Boll. Soc. Biol. sper. **13**, 987 (1938).

DENEL, GULICK and BUTTS: J. of biol. Chem. **98**, 333 (1932). — DEPISCH, F.: Erg. inn. Med. **48**, 1 (1935). — DIENST, C.: (1) Dtsch. med. Wschr. **1939 I**, 710. — (2) Klin. Wschr. **1941 I**, 858. — DONKIN: Brit. med. J. **1**, 838 (1974). — DRYGALSKI, W. v.: Arch. Verdgskrkh. **57**, 113 (1935). — v. DÜRING: Ursache und Heilung des Diabetes, 4. Aufl. Hannover 1852.

EBSTEIN, E.: Virchows Arch. **129**, 401 (1892); **132**, 368 (1893); **134**, 361 (1893). — EGEDY, E.: Klin. Wschr. **1934 I**, 334. — ERKELENTZ, B.: Dtsch. med. Wschr. **1935 II**, 1911.

FALTA, W.: Mehlfrüchtekuren bei Diabetes mellitus. Berlin u. Wien 1919.

GEYELIN: Atlantic med. J. **29**, 825 (1926). Zit. nach JOSLIN (Z). — GOTTLIEBE, P.: Z. klin. Med. **133**, 739 (1938). — GOTTSCHALK, A.: Die Bedeutung der Ersatzkohlehydrate

für die Praxis und Theorie der Zuckerkrankheit. *Erg. inn. Med.* **36**, 56 (1929). — GRAFE, E.: (1) *Münch. med. Wschr.* **1914 II**, 1433. — (2) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **116**, 437 (1914) (Caramel). — (3) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **143**, 1 (1923) (geröstete Kohlehydrate). — (4) *Klin. Wschr.* **1932 I**, 1742 (Pentosen). — (5) Über den gegenwärtigen Stand der Diät und Insulintherapie beim Diabetes des Erwachsenen. *Klinische Fortbildung. Neue Deutsche Klinik, Erg.-Bd. 3*, S. 706. 1935. — GRAFE, E. u. H. REINWEIN: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **173**, 646 (1932). — GROTE, L. R.: (1) *Neuzeitliche Diabetesbehandlung, Erg. Med.* **18**, 301, 389 (1933). — (2) *Med. Welt* **1935**, Nr 24, 25 u. 27. — GROTE, L. R. u. F. KIENLE: *Dtsch. Z. Verdgs. u. Stoffwkrht.* **5**, 227 (1942). — GUELPA: *Cure de Diabète. Soc. de Ther.* **23**, 12 (1908).

HIMSWORTH, H. and P.: *Brit. med. J.* Nr 3836, 57 (1934).

ISAAC, S. u. E. ADLER: *Klin. Wschr.* **1924 II**, 1208.

KERB, J.: (1) *Z. exper. Med.* **43**, 402 (1924). — (2) *Ther. Gegenw.* **1926**, 350; **1927**, 61. —

KESTERMANN: (1) *Balneologie* **11**, 49 (1935). — (2) *Fortschr. Ther.* **12**, 454 (1936). — KOLISCH: *Reiztheorie und die modernen Behandlungsmethoden des Diabetes*. Berlin 1918. — KOSTERLITZ, H. u. H. W. WEDLER: *Z. exper. Med.* **87**, 397 (1933). — KRAUSE, H.: *Z. klin. Med.* **132**, 89 (1937). — KÜLZ, E.: *Beiträge zur Pathologie und Therapie des Diabetes*, Bd. 1, S. 130. Marburg 1874.

LABBÉ, M.: *Arch. Mal. Appar. digest.* **28**, 209 (1938). — LAURITZEN, M.: *Ugeskr. Laeg. (dän.)* **1939**, 231, 259. *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **100**, 493 (1939). — LAWRENCE: *Special Report Series of the Medical Research Council. London 1929*. — McLESTER, J. S.: *Nutrition and Diet in Health and Disease*, Vol. 2. Philadelphia and London: W. B. Saunders Company 1931.

MARTIN, R.: *Hoppe-Seylers Z.* **248**, 242 (1937). — MORI, SEIKICHI: *Mitt. med. Ges. Tokyo* **47**, 1793 (1933). *Ref. Kongreßzbl. inn. Med.* **74**, 347 (1934). — MOSKOWITZ, E.: *Z. klin. Med.* **131**, 648 (1937). — MOSSÉ: *Rev. Méd.* **22**, 107, 279, 371, 620 (1902). — MÜLLER, ERNST: (1) *Mtschr. Kinderheilk.* **68**, 331 (1936). — (2) *Dtsch. med. Wschr.* **1936**, 1489.

NEWBURGH and MARSH: *Arch. int. Med.* **26**, 647 (1920); **27**, 699 (1921); **29**, 97 (1922); **31**, 455 (1926). — NOORDEN, C. v.: (1) *Berl. klin. Wschr.* **1903**, Nr 36. — (2) *Med. Klin.* **1933**, Nr 2 u. 3. — NOORDEN, C. v. u. S. ISAAC: *Verordnungsbuch und diätetischer Leitfaden für Zuckerkrankte*, 9. u. 10. Aufl. Berlin 1932. — NOORDEN, C. v. u. G. LAMPE: *Ther. Gegenw.* **1910**, H. 4. — NORMAND, J.: *Einheitliche Grundlage für die Diättherapie des Diabetes mellitus*. Leipzig u. Wien 1934.

OKEY: *J. of biol. Chem.* **38**, 33 (1919); **39**, 149 (1919). — OSHIMA, M., T. TERASHIMA u. MATSUTANI: *Med. Klin.* **1938 I**, 262.

PETRÉN: (1) *Diabetes Studier. Kopenhagen. Gyldendalske Boghandel.* 1923. — (2) *Studies on diabetes. Merristown 1924*. — (3) *Über Eiweißbeschränkung in der Behandlung des Diabetes gravis*, 2. Aufl. Halle: Marhold 1927. — (4) *Münch. med. Wschr.* **1927 I**, 1123. — PFLEGER u. SCHOLL: *Wien. Arch. inn. Med.* **31**, 219 (1937). — PICTET u. KARRER: *Lit. bei ZEMPLEN. ABDERHALDENs Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. I, Teil 5, H. 1, S. 549.* 1922. — PORGES, O. u. D. ADLERSBERG: *Die Behandlung der Zuckerkrankheit mit fettarmer Kost*. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1929. — PUTZKO, O.: *Z. klin. Med.* **112**, 661, 677 (1930).

RABINOWITCH: *New England J. Med.* **204**, 799 (1931) u. (Z). — ROLLER, M.: *Med. Klin.* **1936 I**, 898. — ROSENFELD, G.: *Arch. Verdgskrkh.* **22**, 113 (1916). — RUBNER, M.: *Die Welternährung. Sitzgsber. preuß. Akad. Wiss., Naturwiss. Kl.* **15** (1928).

SANDER, F.: *Ergebnisse an der Gemeinschaftsarbeit von Naturheilkunde und Schulmedizin*, Bd. 3, S. 55. 1940. — SANSUM, W. D., U. R. BROTHERWICK and BOWDEN: *J. amer. med. Assoc.* **86**, 178 (1926). — SCHALL-HESSLER: *Nahrungsmitteltabelle*, 11. Aufl., bearbeitet von SCHALL. Leipzig: Curt Kabitzsch 1942. — SCHELLONG, F.: *Klin. Wschr.* **1935 I**, 487. — SCHENK, P.: *Münch. med. Wschr.* **1936 II** Nr 1535 u. *Med. Welt* **1936**, Nr 43. — SCHITTENHELM, A.: *Med. Kl.* **1928**, Nr 43. — SCHLOSS, A.: (1) *Dtsch. klin. Med.* **173**, 657 (1932). — (2) *Z. klin. Med.* **125**, 641 (1933). — SCHRUMPF, C. A. A.: *Z. klin. Med.* **128**, 121 (1935). — SCHUSTER, R.: *Klinische Untersuchungen über das Tresfarin-Diabetiker-Brot. Inaug.-Diss. Würzburg 1939*. — SHAFFER: *J. of biol. Chem.* **50**, 26 (1922). — STEPP, W., J. KÜHNAU u. H. SCHRÖDER: *Die Vitamine und ihre klinische Anwendung*, 5. Aufl. Stuttgart: Ferdinand Enke 1941. — STOLTE, K.: (1) *Med. Klin.* **1933 I**, 288, 561. — (2) *Neue Deutsche Klinik*, Bd. 9, S. 169. 1933. — STOLTE, K. u. J. WOLF: *Die Behandlung der kindlichen Zuckerkrankheit bei freigewählter Kost. Erg. inn. Med.* **56**, 154 (1939). — STÜBER, W.: *Med. Welt* **1928**, Nr 47.

THANNHAUSER, S. J. u. M. JENKE: *Arch. f. exper. Path.* **110**, 300 (1925). — THANNHAUSER, S. J. u. K. H. MEYER: *Münch. med. Wschr.* **1929 I**, 356.

WAGNER, R. u. J. WARKANY: *Z. Kinderheilk.* **44**, 222 (1927). — WILDER: *J. amer. med. Assoc.* **78**, 1878 (1922). — WILSON, A.: *Z. klin. Med.* **136**, 77 (1939). — WOODYATT: *Arch. int. Med.* **28**, 125 (1921).

YAMANTI, R.: *Tohoku J. exper. Med.* **32**, 268 (1938).

b) Die Insulinbehandlung.

In das Verzeichnis dieses Abschnittes sind nur solche Arbeiten aufgenommen, die nicht im Abschnitt a) (Die diätetische Therapie) enthalten sind, im übrigen muß zur Vermeidung von Wiederholungen auf die dortigen Zusammenstellungen verwiesen werden.

Zusammenfassendes in den Verh. 14. Tagg Ges. Verdgs- u. Stoffwkrkh., Stuttgart 1938: Die moderne Insulinbehandlung insbesondere mit Depotpräparaten mit den Referaten von HAGEDORN, JOSLIN und FALTA, S. 201. Leipzig: Georg Thieme 1939.

ABEL, J. J., E. M. K. GEILING, C. A. ROULLER, F. K. BELL and O. WINTERSTEINER: *J. of Pharmacol.* **31**, 65 (1927). — ALLAN and SCHERER: *Endocrinology* **16**, 417 (1932). — ALPERT, BARNETT and FERGUSON: *Endocrinology* **24**, 741 (1939). — d'ARCY, H. P. M. and H. P. POND: *Brit. med. J.* **1929**, 895.

BAKER: *Arch. int. Med.* **58**, 373 (1936). — BANDOÏN, A., J. LEVIN et E. AZÉRAD: (1) *C. r. Soc. Biol. Paris* **127**, 378, 380 (1926). — (2) *Presse méd.* **1938**, 729. — BARBORKA: *J. amer. med. Assoc.* **87**, 1646 (1926). — BARTELHEIMER, H.: *Erg. inn. Med.* **59**, 595 (1940). — BERNHARD u. STRAUCH: *Z. klin. Med.* **104**, 144 (1926). — BERTRAM, F.: *Klin. Wschr.* **1925 II**, 2057, 2285; **1932**, Nr 11, 1998. — BLOTNER, H.: *New England J. Med.* **203**, 709 (1930). — BOLLER: *Klin. Wschr.* **1930**, Nr 32. — BOMSKOW, CHR. u. SLADOVIC: *Dtsch. Z. Chir.* **253**, 563 (1940). — BRUGER: *J. amer. med. Assoc.* **104**, 2163 (1935). — BÜRGER u. KOHL: *Arch. f. exper. Path.* **174**, 130 (1934).

CLAUSEN, V.: *Diss. Kopenhagen* 1934.

DEFISCH: *Klin. Wschr.* **1926 II**, 1965. — DIENST, C.: *Klin. Wschr.* **1941 I**, 858. — DÖRING: *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **147**, 217 (1938) u. *Fortschr. Ther.* **18**, 389 (1941).

ENGEL: *Dtsch. Tbk.bl.* **10**, 65 (1936).

FEHLNER, K.: *Insulinresistenz im Coma diabeticum. Inaug.-Diss. Würzburg* 1939. — FISCHLER, F.: (1) *Physiologie und Pathologie der Leber*, 1. Aufl. Berlin: Springer 1916. — (2) *Münch. med. Wschr.* **1923 II**, 1407. — FISCHER, H.: *Dtsch. Z. Verdgs- u. Stoffwkrkh.* **5**, 132 (1941). — FLETSCHER and W. R. CAMPBELL: *J. metabol. Res.* **2**, 637 (1922).

GLASSBERG, SORNOGGI and TAUSSIG: *Arch. int. Med.* **40**, 676 (1927). — GRAFE, E.: (1) *Verh. Kongr. inn. Med. Wiesbaden* **1937**, 78. — (2) *Münch. med. Wschr.* **1939 I**, 481. — GRAHAM: *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **90**, 54 (1938).

HAGEDORN: (1) *J. amer. med. Assoc.* **106**, 177 (1936). — (2) *Ref. Verh. 14. Tagg Ges. Verdgs- u. Stoffwkrkh.* **1938**, 201. — HAGEDORN, NORMAN JENSEN, KRARUP u. WODSTRUP: *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **78**, 678 (1936). — HALLERMANN: *Dtsch. med. Wschr.* **1930 II**, 1611. — HARTMANN: *Arch. int. Med.* **56**, 413 (1935). — HETVALL: *Acta med. scand. (Stockh.)* **62**, 334 (1925). — HIMSWORTH: *Lancet* **2**, 165 (1932). — HOLM: (1) *Klin. Wschr.* **1926**, Nr 46. — (2) *Arch. f. exper. Path.* **121**, 368 (1927). — (3) *Dtsch. med. Wschr.* **1930 I**, 2167.

JANNING, A.: *Inaug.-Diss. Bonn* 1937. — JOHN: *J. amer. med. Assoc.* **105**, 587 (1935). — DE JONG, S. E. u. D. LAQUEUR: *Biochem. Z.* **163**, 371 (1925).

KARR, W. G., SCULL and O. H. PETTY: *J. Labor. a. clin. Med.* **18**, 1203 (1933). — KASTEN, G. W.: *Z. Neur.* **163**, 322, 324 (1938). — KATSCH, SCHOLDERER u. KLAK: *Z. klin. Med.* **129**, 608 (1936). — KIENLE, F. u. R. STORTI: *Zbl. inn. Med.* **1941**, Nr 45.

LASCH, F.: (1) *Med. Klin.* **1935 I**, 957. — (2) *Dtsch. med. Wschr.* **1940 I**, 1154. — LASCH, F. u. E. SCHÖNBRUNNER: (1) *Arch. f. exper. Path.* **180**, 469 (1935); **182**, 432 (1936). — (2) *Klin. Wschr.* **1938 I/II**, 114 u. 1177. — LINDSAY, J. W., E. CL. RICE, M. A. SELINGER and K. H. MISH: *Ann. int. Med.* **10**, 1892 (1937). — LIPS: *Nederl. Tijdschr. Geneesk.* **1935**, 487.

MACLEOD, J. J. R. and W. R. CAMPBELL: *Insulin and its use in Diabetes*. Baltimore: Williams 1925. — MALTEN: *Münch. med. Wschr.* **1938 I**, 166. — MASON: *J. clin. Invest.* **9**, 31 (1931). — MINKOWSKI, O.: *Med. Klin.* **1926**, Nr 12 u. 13.

NEERGARDT, F.: *Klin. Wschr.* **1926 II**, 2148.

PALISA: *Arch. f. Psychiatr.* **108**, 633 (1938). — PETERS, KYDD and EISEMANN: *J. clin. Invest.* **12**, 355 (1933). — POPPER u. JAHODA: *Klin. Wschr.* **1930 II**, 1585. — PRIESEL: *Arch. Kinderheilk.* **106**, 1 (1935).

RABINOWITZ and PETERS: *Amer. J. med. Sci.* **178**, 29 (1929). — RADOSLAV: *Wien. Arch. inn. Med.* **8**, 395 (1924). — RALLI, E. P., H. D. FEIN and F. J. LOVELOCK: *Amer. J. med. Sci.* **196**, 28 (1928). — RATHERY, F., FROMENT et BARGETON: *Schweiz. med. Wschr.* **1936 I**, 413. — REINWEIN, H.: *Dtsch. med. Wschr.* **1929 I**, 951. — ROSENTHAL, F.: *Med. Klin.* **1928**, Nr 46.

SAKEL: (1) *Wien. med. Wschr.* **1934 I**, 1211. — (2) *Neue Behandlung der Schizophrenie*. Wien: M. Perles 1935. — SCHLÜTER: *Klin. Wschr.* **1936 I**, 276. — SCHNEIDER, K.: *Behandlung der Geisteskrankheiten*. Jena: Gustav Fischer 1941. — SCHWEERS, A.: *Klin. Wschr.* **1937 I**, 392. — SHEPPE: *West Virginia med. J.* **29**, 107 (1933). *Zit. bei JOSLIN (Z)*. — SIGWALD: *L'Hypoglycémie*. Paris: G. Doïn et Cie. 1932. — SUNDERMANN, AUSTIN and WILLIAMS: *J. clin. Invest.* **11**, 1261 (1932). — STAUB, H.: *In Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie*, Bd. 16, S. 1. 1930. — STRAUSS, H.: (1) *Klin. Wschr.* **1925 I**, 491. — (2) *Zbl. Herzkrkh.* **18** (1926). — STRIECK, F.: (1) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **182**, 373

(1938). — (2) Klinische Erfahrungen über die Anwendung neuer Insuline. *Erg. inn. Med.* **57**, 546 (1939).

TAEGER u. DANISH: *Klin. Wschr.* **1937 II**, 1639. — DE TAKATS and CUTHBERT: *Amer. J. Physiol.* **102**, 614 (1932).

UMBER, F.: *Dtsch. med. Wschr.* **1938 I**, 1025. — UMBER, F. u. FÖLLNER: (1) *Klin. Wschr.* **1938 I**, 443. — (2) *Verh. 14. Ges. Verdags- u. Stoffw.krkh.* **1936 II**, 1710. — UMBER, F. u. GLETT: *Klin. Wschr.* **1938 I**, 190. — UMBER, F. u. STÖRRING: *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1710.

WIECHMANN, E.: (1) *Z. inn. Med.* **1931**, 1074. — (2) *Fortschr. Ther.* **10**, 468 (1934). — WIECHMANN, E. u. KOCH: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **160**, 351 (1928). — WIENER, H. J.: *Amer. J. med. Sci.* **196**, 211 (1938). — WILDER, J.: *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **112**, 192 (1929). — WILDER, J., BOOTHBY, BABORKA, KITCHEN and ADAMS: *J. metabol. Res.* **2**, 701 (1922). — WOHLWILL, FR.: *Klin. Wschr.* **1928 I**, 344. — WUTH: *Mschr. Psychiatr.* **73**, 129 (1929).

c) Anderweitige Therapie.

ADLER: *Klin. Wschr.* **1927 I**, 493. — v. ANGYAN: Laut schriftlicher Mitteilung. — ARNOLDI u. ROUBITSCHKE: (1) *Dtsch. med. Wschr.* **1922 I**, 250. — (2) *Münch. med. Wschr.* **1923 I**, 702.

BANSE, H. J. u. R. SPICKERNAGEL: *Leistungsfähigkeit und Arbeitseinsatz der Zuckerkranken.* Leipzig: Georg Thieme 1940. — BECHERT: *Münch. med. Wschr.* **1938 II**, 1231. — BERNHARD: (1) *Sozialmedizinische Grundlagen der Zuckerkrankheit.* Berlin: S. Karger 1932. — (2) *Z. Volksernähr.* **10**, 307 (1936). — BERTRAM, F.: (1) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **158**, 76 (1927). — (2) *Z. exper. Med.* **43**, 442 (1928). — (3) *Klin. Wschr.* **1928 II**, 1209. — BERTRAND, G. et M. MACHBOEUF: *C. r. Acad. Sci Paris* **182**, 1504 (1926); **183**, 257 (1926). — BRAUCH u. SCHULZ: *Klin. Wschr.* **1939 I**, 18. — BÜRGER, M.: (1) *Z. exper. Med.* **5**, 125 (1916). — (2) *Arch. f. exper. Path.* **87**, 223 (1920). — BÜRGER, M. mit KRAMER: (1) *Z. exper. Med.* **61**, 449 (1928). — (2) *Klin. Wschr.* **1928 I**, 743. — BUSCHKE, A.: *Klin. Wschr.* **1936 I**, 1046.

CHABANIER, H., J. BREHANT et R. DONOSO: *Presse méd.* **1938**, 753. — COLLIP, J.: *J. of biol. Chem.* **57**, 65 (1923). — CRAGIN: *Zit. nach DOLL.*

DALE u. DUDLEY: *Klin. Wschr.* **1928 I**, 161. — DALE, H. H., G. GRAHAM, R. W. LAWRENCE and P. J. CAMMIDGE: *Proc. roy. Soc. Med.* **21**, 527 (1928). — DOLL, H.: *Arch. orthop. Chir.* **37**, 423 (1937). — DUNCAN: *Zit. nach W. FALTA: Wien. klin. Wschr.* **1936 I**, 65.

EPPINGER, MARK u. WAGNER: *Klin. Wschr.* **1925 I**, 35 u. 39.

FALTA, W.: *Verh. 52. Kongr. dtsh. Ges. inn. Med. Wiesbaden 1940*, 424. — FEIGENHAMER (unter REINWEIN): *Über die Behandlung von Diabetikern mit Guanidinpräparaten.* Inaug.-Diss. Würzburg 1929. — FRANK, zum Teil mit NOTHMANN u. WAGNER: (1) *Klin. Wschr.* **1926 II**, 2100. — (2) *Dtsch. med. Wschr.* **1926 II**, 20,67, 2107. — (3) *Med. Klin.* **1928**, Nr 15 u. 16. — (4) *Klin. Wschr.* **1928 II**, 1996.

GEBAUER u. SCHWEDER: *Münch. med. Wschr.* **1940 II**, 1386. — GEIGER u. KROPP: *Arch. f. exper. Path.* **139**, 290 (1929); **147**, 281 (1930). — GOTTSCHALK: *Klin. Wschr.* **1931**, Nr 15. — GRAFE, E.: *Balneologe* **1937**, 276. — GRAFE, E. u. H. SALOMON: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **139**, 369 (1922). — GREIFF: (1) *Vertrauensarzt* **3**, 25 (1935). — (2) *Diabetesprobleme.* Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1940.

HÜTTL: *Beitr. Klin. Tbk.* **163**, 206 (1936). — HUTTON, J. H.: *Amer. J. Roentgenol.* **35**, 813 (1936).

KATSCH, G.: *Die Arbeitstherapie der Zuckerkranken. Sonderdruck aus Ergebnisse der physikalisch-diätischen Therapie, Bd. 1, S. 1.* 1939. — KESTERMAN u. BURGMANN: *Z. physik. Ther.* **41**, 191 (1931). — KRAINICK u. MÜLLER: *Klin. Wschr.* **1938 I**, 1040. — KÜHNAU: *Med. Welt* **1937 I**, 576.

LA BARRE, J.: *La secretine.* Paris: Masson et Cie. 1936. — LYON: (1) *Arch. Verdgskrkh.* **47**, 380 (1930). — (2) *Sozialmedizinische Grundlagen der Zuckerkrankheit.* Berlin: S. Karger 1932.

MAIER, D.-WEINERTSGRÜN: (1) *Dtsch. med. Wschr.* **1937 II**, 1400. — (2) *Med. Klin.* **1938 I**, 433. — MANSFELD, G.: *Klin. Wschr.* **1925 II**, 2378. — MANSFELD, G. u. SCHMIDT: *Klin. Wschr.* **1928 II**, 1457. — MEYER: *Lehrbuch der Strahlentherapie*, 1926. — MILLELLA, A.: *Scritti ital. Radio-biol. med.* **3**, 87 (1936). — MINKOWSKI: *Dtsch. med. Wschr.* **1922 I**, 475. — MORAWITZ, P.: *Münch. med. Wschr.* **1927 I**, 571.

REINWEIN, H.: *Verh. dtsh. Ges. inn. Med.* **1927**, 219 u. 233.

SCHNETZ, H.: *Verh. 14. Ges. Verdgs- u. Stoffw.krkh. Stuttgart 1938*, 264. — SEELIG u. GOHRBRANDT: *Verh. dtsh. Ges. Chir.* **1929**. — SINGER, G.: (1) *Die Reizkörpertherapie des Diabetes mellitus*, 1919. — (2) *Praxis der unspezifischen Diabetesbehandlung*, 1933. — (3) *Wien. klin. Wschr.* **1936 I**, 327. — STAUB, H.: *Z. klin. Med.* **107**, 607 (1928). — STRANSKY: (1) *Biochem. Z.* **221**, 74 (1930). — (2) *Wien. klin. Wschr.* **1938 I**, 660. — STRIECK, F.: *Med. Welt* **1937**, Nr 36.

TROUSSEAU: *Med. Klin. des Hôtel Dieu, II*, S. 764 (deutsch), 1868.

UMBER, F.: *Med. Welt* **1934 I**, 649.

WATANABE: J. of biol. Chem. **33** (1918). — WESKOTT, H.: (1) Z. Bahnärzte **1935**, Nr 2. — (2) Dtsch. med. Wschr. **1938 II**, 1448 u. 1548. — WIENKOWSKI, E.: Balneologie **6**, 262 (1939). — WUNDERLICH: Handbuch der Pathologie und Therapie, 2. Aufl. Stuttgart 1856.

VI. Die Prognose der Zuckerkrankheit.

AKEREN, V.: Acta med. scand. (Stockh.) **67**, 14 (1927).
 BECKERT: Münch. med. Wschr. **1940 II**, 1333. — BEEK, E. en J. GROEN: Geneesk. Bl. (holl.) **37**, 187 (1939). — BERTRAM: Erg. inn. Med. **43**, 258 (1932). — BÜTTNER: Dtsch. med. Wschr. **1936 II**, 1668.
 FALTA, W.: Klin. Wschr. **1935**, Nr 20 u. 21. — FLECKENSTEIN, A.: Die Lebenslage der Diabetiker im Kriege. Inaug.-Diss. Würzburg 1942. — FÜRTH, E.: Münch. med. Wschr. **1936 II**, 1259.
 GRAFE, E.: Hippokrates **99** (1942).
 HENKEL: Z. klin. Med. **125**, 52 (1933).
 JACOB, W.: (1) Über unsere Erfolge der Insulintherapie beim Diabetes mellitus. Inaug.-Diss. Würzburg 1941. — (2) Dtsch. med. Wschr. **1942**, Nr 17. — JOHN: Brit. med. J. **1927**, 1015.
 KESTERMANN: Z. klin. Med. **133**, 458 (1938).
 LABBÉ, M.: Ann. Méd. **22** (1927). — LABBÉ, M. et SONHEIL: Ann. Méd. **27** (1930). — LAUR u. MEYTHALER: Klin. Wschr. **1940 I**, 463.
 MACLAN: Arch. int. Med. **217** (1926). — MEYTHALER u. JACOBI: Dtsch. med. Wschr. **1932 II**, 1600.
 OBERDISSE, K.: Der Einfluß der Kriegsernährung auf den Diabetes mellitus. Dtsch. med. Wschr. **1942 I**, 717.
 PERCIVAL: Lancet **210** (1926).
 REINWEIN, H. u. MARKERT: Dtsch. med. Wschr. **1931**, 38.
 STRIECK, F.: Klin. Wschr. **1937**, Nr 11.
 UMBER, F.: Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 11.
 WEISS: Dtsch. klin. Med. **156**, 226 (1927).

Anhang: Hyperinsulinismus (Inseltumoren).

BEUMER, H.: Referat über Glykogenspeicherkrankheiten. 14. Tagg dtsch. Ges. Verdgs- u. Stoffwechsellkrkh. **188**. Stuttgart 1938. — BÜCHNER: Klin. Wschr. **1932 II**, 1494.
 MACCLENHAM: Amer. J. med. Sci. **177**, 93 (1929).
 FEINER, L., S. E. SOLTZ and P. HAUN: Bull. neur. Inst. N. Y. **4**, 310 (1935). — FLINN, L. and G. BEATHY: J. amer. med. Assoc. **117**, 283 (1941). — FRANK, E.: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. **171**, 175 (1931). — (2) Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1829.
 HARNAPP, G. O.: Dtsch. med. Wschr. **1936 I**, 840. — HARRIS: (1) J. amer. med. Assoc. **83**, 729 (1924). — (2) Ann. int. Med. **7**, 1084 (1934); **10**, 514 (1936). — HELWIG, E. B.: Arch. int. Med. **65**, 221 (1940). — HERMANN: Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1361. — HERMANNSEN, J. u. NESTMANN: Klin. Wschr. **1938 II**, 1589. — HOWLAND, CAMPBELL and ROBINSON: J. amer. med. Assoc. **93**, 674 (1929).
 JIRASEK, A. u. O. POSTRANECKY: Presse méd. **1938**, 671. — JOHN: Endocrinology **19**, 689 (1935).
 KEPLER, E. J. and WALTERS: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **1936**, Nr 29. — KRAUSE, H.: (1) Klin. Wschr. **1930 II**, 2349. — (2) Dtsch. Z. Chir. **251**, 562 (1939).
 LIU, S. H., H. H. LOUCKS, S. K. CHOU and K. C. CHEN: J. clin. Invest. **15**, 248 (1936). — LUNDBACK, K.: Ugeskr. Laeg. (dän.) **1941**, 358.
 MAGNUSSEN, G.: Ugeskr. Laeg. (dän.) **1941**, 345. — MAGNUSSEN, G., K. AGNER, J. BOAS u. G. MAGNUSSEN: Ugeskr. Laeg. (dän.) **1941**, 346. — MUNACATA: Arch. klin. Chir. **185**, 624 (1936). — MARKOFF: Schweiz. med. Wschr. **1935 I**, 717. — MASSA: Giorn. Clin. med. **10**, 679 (1928). — MEYTHALER, T. u. M. EHRMANN: Über Spontanhypoglykämien. Erg. inn. Med. **54**, 116 (1938). — MURPHY, R. G., C. C. DUSTIN and R. O. BOWANAN: J. Labor. a. clin. Med. **24**, 1050 (1939).
 PARADE, G. W. u. K. KINDLER: Klin. Wschr. **1938 I**, 810.
 REITER: Klin. Wschr. **1937 I**, 844. — RYNEARSON, E. H.: Proc. Staff. Meet. Mayo-Clin. **1934**, Nr 39; **1936**, Nr 29.
 SEGMUND, H.: Referat über Glykogenspeicherkrankheiten. Verh. 14. Tagg dtsch. Ges. Verdgs- u. Stoffwkrkh. Stuttgart **1938**, 150.
 TERBRÜGGEN: Beitr. path. Anat. **88**, 37 (1931). — TRUCHUDO, A.: Rev. Clin. españ. **1**, 33 (1940).
 WARREN: Amer. J. Path. **2**, 335 (1926). — WILDER, R. M., ALLAN, POWER and ROBERTSON: J. amer. med. Assoc. **89**, 348 (1927). — WINDFELD, P.: Ugeskr. Laeg. (dän.) **1941**, 353. — WIPPLE and FRANTZ: Ann. Surg. **101**, 1299 (1935). — WOLF: Bull. neur. Inst. N. Y. **1933**, 232. — WOMAK: J. amer. med. Assoc. **97**, 813 (1931).
 ZISKIND, E., W. BAYLEY and E. F. MAURER: Arch. int. Med. **60**, 753 (1937).

Porphyrinurie und Porphyrinkrankheiten.

Von

A. VANNOTTI-Lausanne.

Mit 7 Abbildungen.

Einleitung.

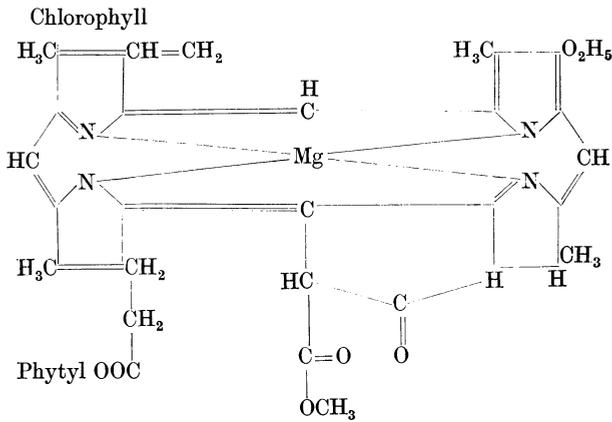
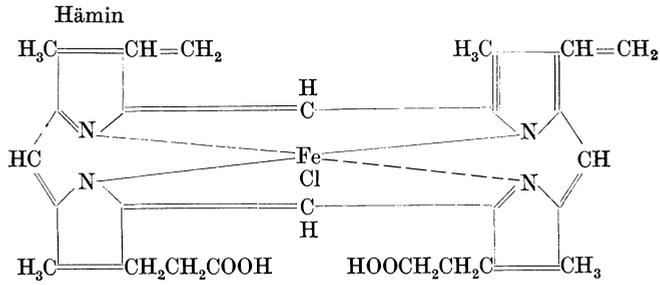
Mit dem Namen „*Porphyrinurie*“ wird gewöhnlich eine abnorme dunkelrote Verfärbung des Urins bezeichnet, die durch das Vorhandensein großer Mengen von Porphyrin und begleitenden Pigmenten bedingt ist. Man will damit also eine krankhafte Erscheinung beschreiben. Wir müssen aber von vornherein unterscheiden zwischen physiologischer und pathologischer Porphyrinurie, da das nähere Studium des Porphyrinstoffwechsels gezeigt hat, daß schon das normale Individuum kleine Porphyrinmengen ausscheidet. Obgleich die Porphyrine schon seit längerer Zeit bekannt sind, ist man auf die biologische und klinische Bedeutung dieser Stoffe erst seit relativ kurzer Zeit aufmerksam geworden.

Der Name Hämatoporphyrin wurde 1871 von HOPPE-SEYLER geprägt. Seitdem haben verschiedene bekannte Chemiker die Isolierung dieses Stoffes, seine physikochemischen Eigenschaften, sowie die Konstitutionsformeln und sogar die Synthese erforscht. Die Chemie der Porphyrine ist vor allem an die Namen von KÜSTER, MACMUNN, NENCKI, WILLSTÄDTER und HANS FISCHER gebunden. Besonders diesem letzteren und seiner Schule verdanken wir das grundlegende Studium der Porphyrine, das später das Erforschen der Biologie dieser Pigmente ermöglichte.

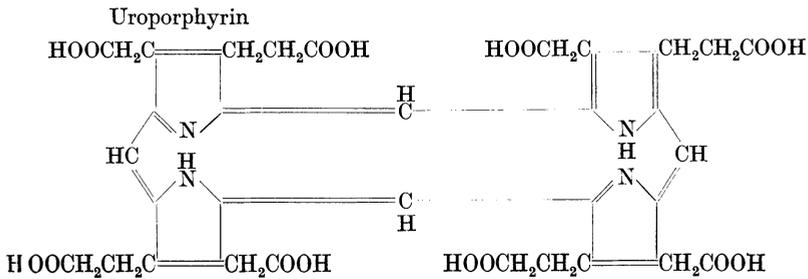
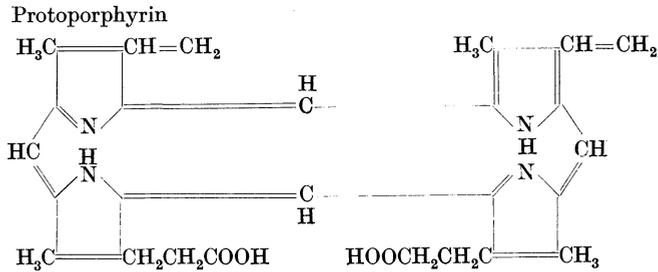
Bevor wir auf die Klinik der Porphyrinkrankheiten näher zu sprechen kommen, möchten wir die Konstitution dieser Stoffe, sowie ihre chemischen Beziehungen zu anderen biologisch wichtigen Pigmenten erörtern, um ihre klinische Bedeutung besser verständlich zu machen.

Die Chemie der Porphyrine.

Die Porphyrine bestehen aus vier Pyrrolringen, die durch vier Methinkörper miteinander verbunden sind. Ihre Konstitutionsformel steht daher sowohl der Formel des Hämins als auch derjenigen des Chlorophylls sehr nahe. In der Tat zeigt das Hämin eine Substitution von zwei NH-Gruppen der Porphyrinformel mit der Gruppe Fe-Cl. An Stelle des Eisens enthält das Chlorophyll Magnesium. Seine Konstitutionsformel ist aber derjenigen des Porphyrins sehr ähnlich. Schließlich besitzen die Porphyrine wichtige chemische Beziehungen zu anderen Pigmenten und zu gewissen Fermenten der lebenden Zelle. (Cytochrom, das rote Atmungsferment von WARBURG, die Peroxydase, die Katalase usw..)



Konstitutionsformel des Hämins und des Chlorophylls.



Formel von Proto- und Uroporphyrin.

Die Porphyrine befinden sich also im Zentrum eines wichtigen Systems von Pigmenten. Entzieht man dem Hämoglobinfarbstoff das Eisen oder dem grünen Pflanzenpigment das Magnesium, so bekommt man Porphyrine. Wir kennen so eine Reihe von Porphyrinen. Für die Biologie und für die Klinik sind besonders das *Proto-*, das *Kopro-*, das *Uro-* und das *Deuteroporphyrin* wichtig. Diese Stoffe unterscheiden sich voneinander indem sie verschiedenartige Karboxylgruppen an der Peripherie des Porphinringes und bestimmte charakteristische physiologische Eigenschaften besitzen.

Die Farbe der Porphyrine ist rot. Diese Pigmente weisen ein ganz charakteristisches Spektrum auf. Im allgemeinen geben die Porphyrine im alkalischen Medium ein Spektrum mit 4—6 Hauptabsorptionstreifen und im sauren Lösungsmittel deren drei. Die genaue Analyse zeigt, daß die Lage dieser Absorptionstreifen für jedes Porphyrin charakteristisch ist. Wir geben hier die Wellenlängen der Absorptionstreifen der für die Klinik wichtigsten Porphyrine (in 25 %igem HCl gelöst) nach den Bestimmungen von H. FISCHER:

Protoporphyrin	602,4	582,2	557,2		
Hämatoporphyrin	595,8	575,5	551,7	527,9	510,5
Koproporphyrin	593,9	574,6	550,9		
Uroporphyrin	596,6	577,6	553,6	511,3	

Die Löslichkeit der Porphyrine ist auch verschieden. Das *Proto-*, *Kopro-* und *Deuteroporphyrin* sind in Äther, Eisessig und Salzsäure löslich; das *Uroporphyrin* ist dagegen in Äther

und in schwachen Säuren unlöslich, in salzsaurem Alkohol aber gut löslich. Auf diesen Eigenschaften beruhen zum Teil die Methoden für die Extraktion und für die Trennung der einzelnen Porphyrine. Eine weitere, für die Biologie besonders wichtige Eigenschaft der Porphyrine ist ihre Fluoreszenz, die auch bei ganz geringen Konzentrationen sehr stark sein kann. Die Porphyrinfluoreszenz ist rot, sie besitzt ebenfalls wie die Porphyrinfarbe ein typisches Spektrum, das wiederum bestimmte Eigenschaften zeigt, je nachdem der Farbstoff in alkalischem oder saurem Milieu gelöst ist. Dank der starken Fluoreszenz ist es also möglich, auch geringe Spuren von Porphyrinen in der Natur und vor allem im menschlichen und tierischen Organismus nachzuweisen.

Das genaue Studium der Extraktion, der chemischen Unterscheidung, der spektroskopischen und fluoreskopischen Untersuchung der Porphyrine hat

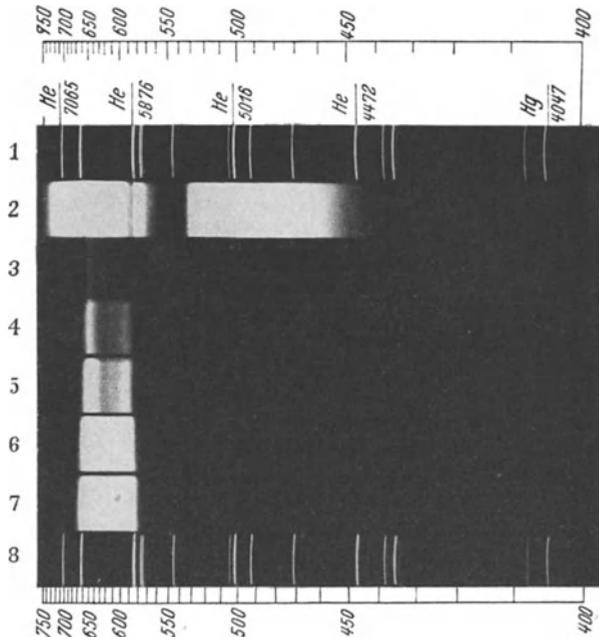
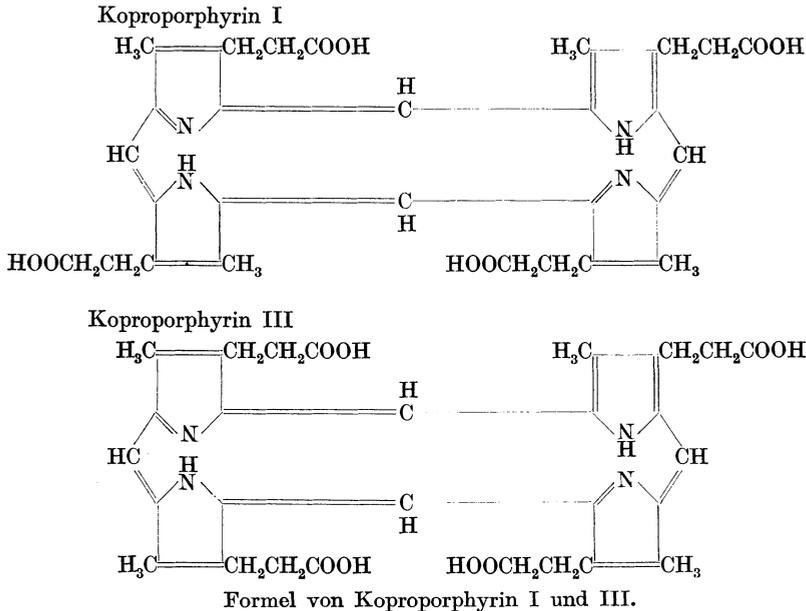


Abb. 1. Absorptions- und Fluoreszenzspektren des Hämatoporphyrins (Schwefelsäurelösung) nach CH. DHÉREÉ. 1 und 8 He + Hg-Spektrum. 2 Absorptionsspektrum. 3—7 Fluoreszenzspektrum (Typus DHÉREÉ II). (Verschiedene Expositionszeiten.) (Nach IHÉREÉ.)

weitgehend die Erforschung des normalen und pathologischen Stoffwechsels dieser Pigmente ermöglicht.

In der letzten Zeit ist man besonders durch FISCHER und seine Schule auf das Vorhandensein verschiedener Porphyrinisomere aufmerksam geworden. Diese Isomere sind nicht nur von chemischer, sondern auch von biologischer Bedeutung. Nach HANS FISCHER findet man in der Natur regelmäßig zwei Porphyrinisomere, und zwar das Porphyrin I und das Porphyrin III, die in ihrer Entstehung, in ihrem Stoffwechsel und in ihrer klinischen Bedeutung nichts miteinander zu tun haben.



Alle anderen Isomere kommen in der Biologie nicht vor. Man spricht daher von einem „*Dualismus der Porphyrine*“ und bezeichnet damit das Vorkommen in der Zelle des einen oder des anderen Porphyrins oder der beiden zusammen, ohne daß diese beiden Pigmente irgendwie ätiologische und genetische Beziehungen zueinander aufweisen. Alle Porphyrine, die etwas mit dem Blutfarbstoff gemeinsam haben, sind Porphyrine der dritten isomeren Reihe. Wenn man also dem Hämin des Blutfarbstoffes das Eisen entzieht, bekommt man ein Porphyrin III. Die Porphyrine I haben also nichts mit den Hämoglobinstoffen zu tun. Als Bestandteile wichtiger Pigmente sind die Porphyrine sowohl in der animalischen als auch in der vegetabilischen Reihe außerordentlich verbreitet. Man findet die Porphyrine in fast allen Mikroorganismen, vor allem in großen Mengen in der Hefe, in vielen Pilzarten (Achorion, Microsporon, Aspergillus usw.), in den Kulturen von Tuberkel- und Diphtheriebacillen. In den Pflanzen findet man neben Chlorophyll Porphyrin. In der tierischen Welt sind die Porphyrine als Zellpigmente und als Ausscheidungsstoffe stark verbreitet.

Normaler Porphyrinumsatz.

Beim Menschen interessieren uns die Porphyrine vor allem als Ausscheidungsprodukt. Die normale Ausscheidung durch den Urin beträgt in 24 Stunden etwa 0,01—0,08 mg. Im Stuhl gibt es neben Koproporphyrin noch andere durch

Darmfäulnis entstandene Porphyrine; die Gesamtausscheidung beträgt etwa 0,15—0,4 mg pro Tag. Die normale Ausscheidung ist natürlich von der Art der Ernährung, d. h. von der Menge der eingeführten Porphyrine oder der eingeführten porphyrinproduzierenden Stoffe abhängig. Man findet Porphyrin in den roten Blutkörperchen und im Serum des Menschen; im Blut in Form von Protoporphyrin in der Menge von 0,002—0,012 mg pro 100 ccm, im Serum vorwiegend in Form von Koproporphyrin. Schließlich enthält die Galle ebenfalls kleine Mengen dieses Pigmentes.

Der normale Porphyrinumsatz des Menschen kann folgendermaßen beschrieben werden: Mit den Nahrungsmitteln bekommt der menschliche Organismus kleine Mengen Porphyrin aus der Pflanzen- und aus der Tierwelt. Es gelangen aber auch Hämoglobin, Myoglobin, Chlorophyll und andere pyrrrolhaltige Stoffe in den Verdauungstractus, die von den Darmbakterien zum Teil in Porphyrin umgewandelt werden (FISCHER, SCHUMM, KÄMMERER, BOAS u. a.). Die Darmbakterien selbst können in kleinen Mengen Porphyrin produzieren (v. MALLINCKRODT). Die so in den Darmtractus gelangten Porphyrine verlassen zum Teil den Organismus mit dem Stuhl, zum Teil aber passieren sie die Darmwand und kommen durch das Pfortadersystem in die Leber. Wir beobachten für die Porphyrine einen ähnlichen Kreislauf wie für das Urobilin. Die Porphyrine werden zum Teil im Leberparenchym zerstört (SCHREUS, CARRIÉ u. a.) zum Teil werden sie in Bilirubin oder in andere Porphyrine umgewandelt (HYMANS VAN DEN BERGH, GROTEPASS und REVERS). Eine dritte Portion Porphyrin wird durch die Galle ausgeschieden, gelangt in den Darmtractus und kann die Darmwand wieder passieren; sie erreicht somit wieder die Leber. Schließlich können kleine Mengen Porphyrin die Leber verlassen und in den allgemeinen Kreislauf übergehen. Von diesem zirkulierenden Porphyrin gelangt ein größerer Teil durch die Nieren zur Ausscheidung, ein kleinerer Teil wird in den Organen (Knochen, Haut usw.) deponiert. Es wäre schließlich nicht ausgeschlossen, daß kleinere Teile dieser Pigmente für die Synthese anderer Farbstoffe Verwendung finden. Neben dem enterohepatischen Umsatz der Porphyrine muß an die Möglichkeit gedacht werden, daß der Organismus selbst Porphyrine produzieren kann. KÄMMERER nimmt an, daß beim Auf- und Abbau des Hämoglobinmoleküls kleinere Porphyrinmengen frei werden; wir sind der Meinung, daß auch die anderen häminhaltigen Pigmente und Fermente der Zelle (Cytochrom, Oxydase, Katalase usw.) zur Bildung kleiner Porphyrinmengen Anlaß geben können.

Die normalerweise ausgeschiedene Porphyrinmenge soll in ungefähr gleichen Teilen aus Koproporphyrin I und Koproporphyrin III bestehen. Das Porphyrin III stammt aus dem Hämoglobinumsatz, das Porphyrin I wird sehr wahrscheinlich im Organismus synthetisiert.

Seit längerer Zeit ist bekannt, daß kleine und kleinste Porphyrinmengen vom normalen Organismus ohne nennenswerte Krankheitserscheinungen ertragen werden. Wenn diese Stoffe aber in abnorm hohen Konzentrationen im Organismus gebildet oder ihm zugeführt werden, so lösen sie eine Reihe pathologische Erscheinungen aus. Vor allem wirken größere Mengen Porphyrin phototoxisch. Sie können in der Tat die Haut gegen Lichtwirkung sensibilisieren. MEYER-BETZ, der die photodynamische Porphyrinwirkung auf sich selbst studierte, konnte neben den bekannten Erscheinungen an der Haut noch eine Reihe von allgemeinen Symptomen, vor allem eine starke Neigung zum Kollaps, beobachten. Von praktischer Bedeutung ist die Wirkung dieser Farbstoffe auf den Darmtractus. Klinisch und experimentell kann man beim Porphyrinzusatz Störungen der Darmperistaltik sehen. Es handelt sich im allgemeinen um ein Wechselbild von Darmspasmen und Darmatonien, die sich je nach dem Darmabschnitt verschieden gestalten. Dabei handelt es sich wahrscheinlich um eine

Wirkung des Pigmentes auf die Vagusendigungen und das intramurale Darm-system. Interessant ist die große Affinität, die die Porphyrine zum Calcium und zum Calciumstoffwechsel zeigen; daher ist auch zu erklären, daß das Knochen-system sehr reich an Porphyrinen ist. Bei der Mobilisierung von Calcium aus dem Knochengewebe werden gleichzeitig die Porphyrine aus dem Knochen

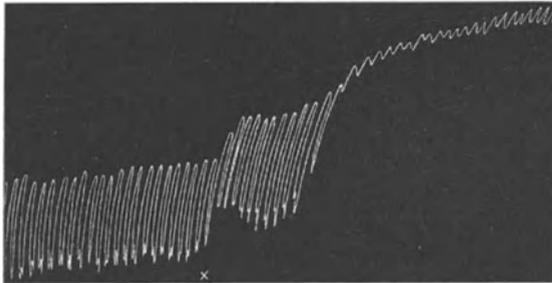


Abb. 2. Starke Tonuserhöhung des Darmes nach Porphyrinzufuhr.
(Nach REITLINGER und KLEE.)

mobilisiert. Auch bei der Darmresorption sowie bei Dialyseversuchen zeigt sich eine gewisse Affinität zwischen Calcium und diesen Farbstoffen. Eine Reihe von anderen Nebenwirkungen sind beobachtet worden; wir werden darauf im klinischen Teil noch zurückkommen.

Die vielseitigen Angriffs-mechanismen der Porphyrine als Mitglieder oder Abkömmlinge anderer Pig-

mente und als Bestandteile bestimmter Stoffwechselvorgänge machen verständlich, daß abnorm hohe Mengen dieser Farbstoffe im Organismus schwere Störungen, vor allem funktioneller Natur, hervorrufen können.

In der Folge möchten wir besonders auf die klinischen Erscheinungen einer abnormen Porphyrinproduktion im Organismus eingehen.

Klinischer Teil.

Die Erforschung, die Einteilung und die Beschreibung der Porphyrinrankheiten verdanken wir vor allem H. GÜNTHER, der 1912 über die Hämatorporphyrie ausführlich berichtete. Bevor wir aber auf das Studium der Porphyrinen näher eingehen, müssen wir uns zuerst mit einer Gruppe wichtiger Krankheitserscheinungen verschiedener Genese beschäftigen, die zu einer abnorm hohen Porphyrinproduktion Anlaß geben und die wir die „*pathologischen Porphyrinurien*“ bezeichnen möchten.

Die pathologische Porphyrinurie.

Im Gegensatz zur Porphyrinurie, die eine Krankheit sui generis ist und die auf einer konstitutionell bedingten Pigmentstoffwechselanomalie beruht, ist die pathologische Porphyrinurie durch eine sekundär bedingte abnorm hohe Ausscheidung von Porphyrin charakterisiert, die einer Vermehrung des normalen Porphyrinbildungsmechanismus entspricht. Die Ursachen dieser nicht an eine bestimmte Konstitution gebundenen abnormen Porphyrinvermehrung beim Menschen können mannigfaltig sein.

Zuerst kann der Organismus durch die Nahrung große Pigmentmengen bekommen, dann können die Porphyrine durch die abnorme Tätigkeit von Darmbakterien auf Blut- und Muskelfarbstoff (Fäulnisprozesse) gebildet und schließlich noch in den einzelnen Elementen der Darmflora synthetisiert werden (v. MALLENCHRODT). Nach diesem Autor wäre die Porphyrinbildung in den Bakterien als eine der wichtigsten Quellen dieses Pigmentes anzusehen.

Die Vermehrung der Porphyrine im Darmtractus führen nicht unbedingt zu einer Vermehrung der Porphyrine im Körper, da der Leber die wichtige Rolle eines Porphyrinabbaues zukommt. Leichte, vorübergehende Porphyrin-

vermehrungen können ohne weiteres vom Organismus ertragen werden, ohne daß klinische Symptome auftreten, da entweder diese Pigmente sofort abgebaut, ausgeschieden oder im Knochensystem und anderen Depotsorganen abgelagert werden. Eine abnorme Porphyrinvermehrung im Darmtractus beobachten wir bei Störungen der Darmresorption (Enteritis) und bei besonders abnormer Tätigkeit der Darmbakterien. Fäulnisprozesse sind oft von abnorm hohen Porphyrinmengen begleitet. Chlorophyll, Blut und Muskelpigment sind die Hauptstoffe, die durch pathologische Bakterientätigkeit die Darmporphyrine liefern. Interessant in dieser Beziehung ist die Tatsache (wie SNAPPER, BOAS und HAUROWITZ vor allem betonen), daß bei Darmhämorrhagien eine typische Porphyrinüberproduktion im Darm erscheint, ein Zeichen, das in denjenigen Fällen von Darmblutung, in denen die Benzidinreaktion negativ bleibt, klinisch verwertet werden kann. Weitere Darmkrankheiten können von einer Darmporphyrinproduktion begleitet sein. Es handelt sich vor allem um Störungen der Fettresorption, wie man bei Pankreasinsuffizienz, bei der Steatorrhöe der Sprue und des HERTERSchen Infantilismus beobachten kann. Abnorme Bakterientätigkeit, Resorptionsstörungen der Fette, des Calciums und daher auch der Porphyrine, führen zu einer abnormen Stauung dieser Pigmente im Darmtractus. Die bei diesen Krankheiten oft beobachteten Darmerscheinungen (abnorme Darmperistaltik, Spasmen usw.) sind oft Symptome des Vorhandenseins von Porphyrinen. In diesen Fällen sucht man vergebens eine Porphyrinurie. Die Resorption aus dem Darm ist gehemmt und diese Farbstoffe gehen in den allgemeinen Kreislauf nicht über (VANNOTTI).

Die wichtigste Hauptgruppe von Krankheiten, die von einer Porphyrinurie begleitet sind, ist diejenige der Leberkrankheiten. Wir haben gesehen, welche wichtige Rolle dieses Organ beim Porphyrinstoffwechsel spielt. Die Leber wandelt die durch die Vena portae zugeführten Pigmente ab oder um; sie wirkt also gegen eine Anhäufung der Porphyrine im Organismus. Verschiedene Beobachtungen aus der letzten Zeit zeigen, daß sogar reversible vorübergehende Leberstörungen oder funktionelle Belastungen des Leberparenchyms rasch von einer Erhöhung der Porphyrinausscheidung begleitet sind. Einige Autoren haben aus dieser Tatsache den Schluß gezogen, daß die quantitative Bestimmung der Porphyrinausscheidung, eine der empfindlichsten und genauesten Leberfunktionsprüfungen darstelle. Wir können dieser Annahme beipflichten, wir möchten aber vor zu schnellen Schlußfolgerungen warnen, da vorübergehende Porphyrinurien mannigfacher Natur sein können und nicht unbedingt mit einer Leberfunktionsstörung verbunden sein müssen.

Funktionelle oder organische Störungen des Leberparenchyms sind im allgemeinen von einer mehr oder weniger ausgesprochenen Porphyrinurie begleitet. Das Erscheinen von abnorm hohen Porphyrinmengen beobachtet man vor allem bei folgenden Leberkrankheiten: Akute und chronische Hepatitis, alle Ikterusformen hepatischer Herkunft, Lebercyrrhose, ausgedehnte Lebertumoren, Leberschädigungen nach Intoxikationen und bei der Schwangerschaft (GÜNTHER, LORRENTE und SCHÖLDERER, LAGEDER, BRUGSCH, GARROD, VANNOTTI usw.). Diese Porphyrinurie beruht nicht nur auf einer Hemmung der Porphyrinbeseitigung, sondern auch sehr wahrscheinlich auf einer abnormen Produktion von Porphyrin I in der erkrankten Leberzelle (DOBRINER, WATSON, ZEILE und BRUGSCH).

Die Verwandtschaft zwischen Porphyrin und Blutfarbstoff macht die Annahme einer abnormen Porphyrinebildung bei der Störung des Hämoglobinstoffwechsels weitgehend verständlich. Und da dieses Pigment als ein eisenloses Hämoglobin aufgefaßt werden kann, muß erwartet werden, daß der abnormen Porphyrinbildung bei der Hämoglobinsynthese gleichzeitig eine Eisenstörung

entspricht; dies ist aber nicht immer der Fall. So sehen wir in der Tat, daß bei der sekundären Anämie, also bei Anämieformen mit Verminderung des Eisens, keine abnorme Porphyrinurie vorliegt. Bei der Perniciosa dagegen findet man oft, und zwar hauptsächlich bei den unbehandelten Fällen, eine ausgesprochene Porphyrinvermehrung, die nach den letzten Untersuchungen einer Koproporphyrin I-Vermehrung entspricht (FISCHER und HILMER, BORST und KÖNIGSDÖRFER, THIEL, WATSON, VANNOTTI usw.).

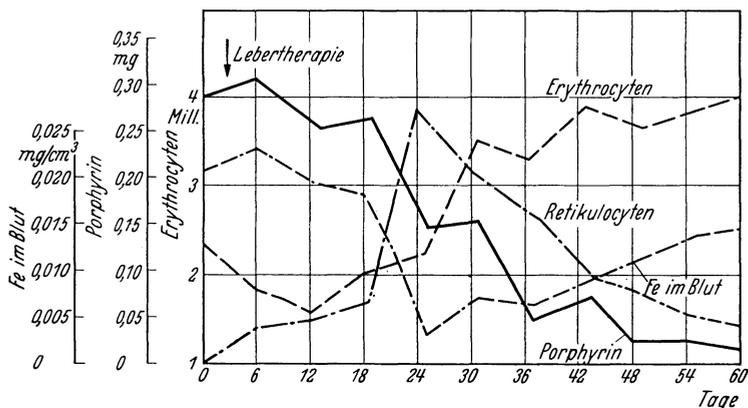


Abb. 3. Porphyrinausscheidung in einem Falle von perniziöser Anämie, vor und nach der Leberbehandlung. (Nach VANNOTTI.)

Dieses Porphyrin I wird im Knochenmark gebildet und entspricht nach dem Ausdruck von BORST und KÖNIGSDÖRFER einem Rückschlag in einen embryonalen Zustand. Diese Autoren haben nämlich festgestellt, daß in den ersten Monaten des fetalen Lebens ein Porphyrin I als Blutfarbstoff gebildet wird. Wenn man die Megalorieihe in der Erythropoese auch als Rückschlag in ein embryonales Stadium betrachtet, so muß man annehmen, daß bei der BIERMERschen Anämie die Porphyrinbildung parallel der abnormen Erythropoese verläuft und sie dem Erscheinen der Megaloblasten entspricht. Bei der Perniciosa geht die Porphyrinurie gewöhnlich mit dem Auftreten der Retikuloeytenkrise nach der Behandlung mit Leberextrakten zurück. Auch bei verschiedenen Krankheiten, die mit einer gewissen Hemmung der Hämoglobinsynthese einhergehen (wie gewisse aplastische Anämien, seltene Fälle von ausgedehnter Metastasierung des Knochenmarks usw.), findet man ab und zu eine Erhöhung der Porphyrinausscheidung.

Hämolytische Vorgänge können ebenfalls eine vermehrte Porphyrinausscheidung auslösen, dies ist aber besonders der Fall, wenn die Leber gleichzeitig erkrankt ist. Unter dieser Bedingung ist verständlich, daß der vermehrte Hämoglobinabbau zur Bildung abnormer Porphyrinmengen Anlaß gibt. So sehen wir, daß die Porphyrinurie beim hämolytischen Ikterus nicht eine unbedingt konstante Begleiterscheinung ist.

In die Gruppe der pathologischen Porphyrinurien auf Grund eines abnormen Blutfarbstoffumsatzes, ist die Porphyrinurie der Bleiintoxikation einzureihen. Bei der Bleiintoxikation beobachtet man eine außerordentlich große Porphyrinausscheidung durch den Urin, die sogar als eine der ersten klinischen Symptome der Bleiintoxikation gelten kann. Diese Porphyrinurie ist oft vor dem Auftreten einer deutlichen Anämie und der basophilen Tüpfelungen zu beobachten. Es handelt sich bei der Bleiintoxikation um die Bildung eines Porphyrins III (GROTEPASS, FISCHER, DUESBERG, MÄRTENS, VIGLIANI und WALDEN-

STRÖM). Dabei kommt es, wie wir zeigen konnten, zu der Bildung von Koproporphyrin im Knochenmark, und zwar in den Erythroblasten. Durch verschiedene Untersuchungen und vor allem durch die genaue Beobachtung des Eisenstoffwechsels, sind wir zu der Überzeugung gekommen, daß das Blei direkt auf das Knochenmark wirkt, indem es die normale Zusammenarbeit für die Eisenverwendung zwischen dem Retikulumendothel des Knochenmarkes und dem Erythroblast hemmt. Dadurch kann die Blutzelle das Eisen für die Hämoglobinsynthese nicht verwerten, es entsteht daher ein eisenloser Farbstoff, das Porphyrin. Vom klinischen Standpunkt aus, ist der Nachweis einer pathologischen Porphyrinurie für die Frühdiagnose der Bleiintoxikation von größter Bedeutung.

Wir kennen verschiedene Stoffe, die eine abnorme Porphyrinproduktion auslösen können; es handelt sich dabei vor allem um das Quecksilber, das Phosphor (KÄMMERER, LORRENTE, SCHÖLDERER), das Zink (v. JAKSCH), das Arsen (besonders in Form der verschiedenen Salvarsanpräparate), das Anilin (GELMANN) und das Cocain (RÖDELIUS und SCHUMM), sowie einige Schlaf- und Beruhigungsmittel, die besonders früher starke Anwendung fanden, wie das Sulfonal, das Veronal und das Trional. Diese letzteren Stoffe lösen oft sehr schwere Porphyrinintoxikationen aus, die sogar tödlichen Verlauf nehmen können. Wenn die Porphyrinurie bei der Bleiintoxikation eine regelmäßige Erscheinung ist, ist sie bei der Intoxikation mit Sulfonal, Veronal und Trional glücklicherweise eine seltenere. Dies beruht, wie GÜNTHER gezeigt hat, auf einer gewissen individuellen Prädisposition. In der Tat waren unter 56 Fällen schwerer Porphyrinurie nach Intoxikation mit den genannten Schlafmitteln nur 4 Männer; das weibliche Geschlecht scheint also auf die Intoxikation mit den genannten Mitteln in einer höheren Prozentzahl durch eine vermehrte Pigmentbildung zu reagieren. Der Mechanismus dieser Reaktion ist noch unbekannt. Für das Sulfonal wäre eventuell nicht ausgeschlossen, daß die Wirkung der SO_2 -Gruppe eine Umwandlung des Hämoglobins in Porphyrin auslöst (BONANNI).

Es sei hier noch an die Porphyrinurie im Verlaufe der Behandlung mit größeren Dosen von Sulfanilamid erinnert. Die Ansichten der verschiedenen Autoren darüber gehen noch auseinander. Einige haben die Porphyrinurie ziemlich regelmäßig, andere dagegen selten oder überhaupt nicht beobachtet. Dies hat sehr wahrscheinlich seinen Grund darin, daß die Porphyrinurie mit der spezifischen Empfindlichkeit des Patienten, mit der Dosierung und vor allem mit der Art des angewandten Sulfanilamidpräparates im Zusammenhang steht. Wir rechnen aber heute, nach systematischen Untersuchungen, die Sulfanilamide unter die porphyrinurieauslösenden Mittel. Die Verminderung der Katalase (die nach HEUBNER die Bildung von Methämoglobin erklären würde), der Oxydase und sogar des Cytochroms-C nach der Zufuhr von Sulfanilamid, die Erhöhung des Serumeisens und die Vermehrung der Porphyrinausscheidung sprechen dafür, daß diese Arzneimittel imstande sind, den Stoffwechsel dieser wichtigen Zellstoffe zu hemmen und ihre beiden Baustoffe (das Eisen und das Porphyrin) zu mobilisieren (VANNOTTI und DELACHAUX).

Schließlich sei noch die Porphyrinurie bei der Pellagra erwähnt, die nicht regelmäßig aber doch oft beobachtet wurde und die von Haut- und Nervensymptomen begleitet ist, die an die Ätiologie der Porphyrinkrankheit erinnern.

Bei allen diesen Formen von abnormer Porphyrinproduktion im Organismus sind klinische Symptome zu beobachten, die dem Vorliegen von abnorm hohen Mengen dieses Pigmentes entsprechen. Bei kleinen Mengen verläuft die Porphyrinurie völlig symptomlos. Bei mittelschweren Fällen kann man dagegen

schon klinische Zeichen wahrnehmen, die unbedingt auf das Vorhandensein abnorm hoher Porphyrinwerte hindeuten. Es handelt sich meistens um Darmstörungen (Darmkrämpfe, Blähungen, Verstopfung oder sogar schwerere Zeichen eines mehr oder weniger akut verlaufenden Ileus). In anderen Fällen tritt eine gewisse Hautüberempfindlichkeit an den unbedeckten Körperteilen zutage, die sich vor allem in einer Rötung, Hyperkeratose und Pigmentierung äußert. Polyneuritische Beschwerden, Tachykardie, vasomotorische Labilität und schließlich hormonale Störungen können die indirekten Folgen dieser sekundären Porphyrinintoxikationen darstellen. Wir wollen hier nicht auf Einzelheiten eingehen, da die Symptomatologie der Porphyrinintoxikation im nächsten Kapitel eine genaue Beschreibung findet. Es sei hier nur daran erinnert, daß die klinischen Zeichen einer sekundären Porphyrinüberproduktion im allgemeinen von der Intensität der Porphyrinurie abhängig sind, sie werden aber oft den primären Erkrankungen zugeschrieben. Es gibt schließlich Fälle schwerster Porphyrinurie, wie bei der Sulfonal-, Veronal- und Trionalvergiftung und beim Saturnismus, die klinisch direkt eine Porphyrie vortäuschen. Dies beruht auf der Tatsache, daß bei diesen Intoxikationen die Porphyrinbildung so hohe Werte erreicht hat, wie bei der echten Porphyrie. Schließlich sind noch Fälle bekannt, die trotz intensiver Porphyrinausscheidung symptomtenlos verlaufen, und Fälle, die das klinische Bild der Intoxikation ohne wahrnehmbaren Porphyrinnachweis im Urin zeigen. Es handelt sich hier meistens um die Ausscheidung eines farblosen Porphyrins (Leukofarbe).

Die Porphyrien.

Im vorhergehenden Abschnitt haben wir kurz die Ursachen und die klinischen Erscheinungen einer Vermehrung der Porphyrinproduktion im Organismus als sekundäre Erscheinung verschiedener organischer und funktioneller Störungen kennengelernt. Danach erscheint die pathologische Porphyrinurie als eine Begleiterscheinung bestimmter Krankheitsprozesse, die die normale Bildung sowie den normalen Abbau der Porphyrine schädigen. Scharf von diesen sekundären Porphyrinurien sind diejenigen Krankheitsformen, zu unterscheiden, die mit einer gewaltigen Porphyrinproduktion einhergehen, ohne daß gleichzeitig eine direkte Ursache dafür vorangegangen ist. Mit dem Namen *Porphyrie* faßt man daher eine Krankheit oder besser gesagt, bestimmte Krankheiten sui generis zusammen, die auf eine konstitutionell bedingte, daher als „essentiell“ zu bezeichnende Störung des gesamten Pigmentstoffwechsels mit gewaltiger Porphyrinbildung zurückzuführen sind.

Vereinzelte Fälle von Porphyrie wurden gegen Ende des letzten Jahrhunderts (GARROD, SCHULTE, SOBERNHEIM, STOCKVIS, TAYLOR u. a.) beschrieben. Erst GÜNTHER hat 1912 die vereinzelt beschriebenen Fälle in der Literatur zusammengestellt und an Hand eigener Beobachtungen ein klares Bild dieser seltenen Krankheit beschrieben. Trotz der eingehenden Studien in diesen letzten Jahren, bleiben manche Probleme über die Ätiologie und Pathogenese der Porphyrien noch im Dunkeln.

Konstitutionelle Momente spielen bei der Porphyrie eine wichtige Rolle und kommen beim genaueren Studium der Porphyrinrankheiten oft zum Vorschein. Wir haben schon auf die Disposition beim Auftreten abnormer Porphyrinurien nach Sulfonalgebrauch hingewiesen. Das weibliche Geschlecht scheint vorwiegend betroffen zu sein; das ist auch der Fall bei den Porphyrien, bei denen nach den eingehenden Untersuchungen von WALDENSTRÖM, 65% aller Patienten dem weiblichen Geschlecht angehören. Die konstitutionelle

Grundlage der Porphyrie wurde hauptsächlich von GÜNTHER betont, der den Begriff von „*Porphyryismus*“ schaffte. Darunter versteht GÜNTHER die Gesamtheit konstitutioneller Momente, die die Porphyrinkrankheit begleiten und charakterisieren. Hierher gehören die neuropathischen Anlagen der Patienten, die sich in einer psychischen und nervösen Erregbarkeit mit Neigung zu Neurosen äußern, dazu kommt die Neigung abnorm starker Pigmentierung der Haut und der Haare. GÜNTHER schreibt diesbezüglich folgendes: „Im speziellen Gebiete des Pigmentmetabolismus mag es mancherlei Diskrasien geben. . . . Eine uns näher bekannte Diskrasie des Pigmentmetabolismus bezieht sich auf das Vorkommen von freiem Hämatoporphyrin im Organismus. Der Forschung ist es gelungen, eine besondere Plusvariante dieser Diskrasie aufzufinden, welche im Sinne der Definition eine Konstitutionsanomalie darstellt.“ Obgleich Heredität und familiäres Auftreten dieser Krankheit nicht besonders häufig sind, müssen wir in einigen Fällen neben der individuellen Disposition doch an die Möglichkeit einer gewissen hereditären Belastung bei bestimmten Familien denken. So wurde von ANDERSON und von HAUSMANN und ARZT das Auftreten von Porphyrie bei zwei Brüdern, von EHRMANN bei drei Geschwistern beschrieben. Zwischen dem von VOLLMER beschriebenen Fall und demjenigen von KLEE bestand Blutverwandtschaft. So sind auch Fälle von familiärem Auftreten der Krankheit von MAUGERI publiziert worden.

MICHELI und DOMINICI haben das Auftreten von Porphyrie bei Mutter und Tochter beobachtet. Nach LARJANSKO sollen 7 Mitglieder der gleichen Familie an dieser Krankheit gelitten haben. Wir selbst konnten verschiedene Fälle beobachten, welche das familiäre Moment deutlich zum Vorschein kommen lassen. So z. B. fand sich eine Porphyrie bei einem 6jährigen Mädchen, dessen 20jährige Schwester, die aus der ersten Ehe des Vaters stammte, einen Porphyryismus zeigte. Ein Bruder des Vaters soll auch an Porphyriesymptomen gelitten haben. Der Bruder und ein Onkel mütterlicherseits einer unserer Porphyriepatientin hatten an leichten Porphyrieanfällen gelitten. Endlich konnten wir zwei sehr schwere tödlich verlaufende Porphyrien (nervöse Form) bei zwei Cousins beobachten. BARKER und ESTES haben 2 Porphyriefälle der gleichen Familie beschrieben, die Mutter der beiden Patientinnen litt längere Zeit hindurch an Porphyriebeschwerden. An Hand des großen Materials aus Schweden beschreibt WALDENSTRÖM mehrere Fälle, die die Frage der konstitutionellen Grundlage besonders hervorheben. In seinen eingehenden Studien über dieses wichtige Kapitel der Porphyrinkrankheiten, hat WALDENSTRÖM untersucht, ob Blutverwandtschaft unter den Eltern der Kranken vorliege. Eine solche nähere Verwandtschaft ließ sich aber in keinem Falle nachweisen, eine einfache Rezessivität erscheint somit höchst unwahrscheinlich. Nach dieser Untersuchung kommt der genannte Autor zur Forschung der ununterbrochenen Vererbung und er findet, daß die Krankheit von der Mutter auf Söhne und Töchter vererbt werden kann. Die Übertragung vom Vater auf Töchter und Söhne konnte an Hand des schwedischen Materials oft nachgewiesen werden. Die Übertragung der Krankheit durch zwei Generationen wurde in 9 verschiedenen Familien beobachtet. Diese Tatsachen sprechen nach WALDENSTRÖM entschieden für eine dominante Vererbung der Porphyrie. So kommt dieser Autor zum Schluß, daß bei der Porphyrie eine Dominanz nachzuweisen ist, wobei die Übertragung von Vater auf den Sohn eine einfache geschlechtsgebundene Dominanz ausschließt. LÜTHY hat schließlich die Porphyrie bei Turmschädel beobachtet. Die drei mit Turmschädel behafteten Geschwister hatten zugleich eine vermehrte Porphyrinausscheidung, wogegen die anderen drei normalen Geschwister keinen abnormen Porphyristoffwechsel aufwiesen. So nimmt der Autor an, daß das Auftreten von Porphyrin in diesen Fällen im Zusammenhang mit der

hereditären Deformität der Knochen stand. In diesem Zusammenhang formuliert LÜTHY folgende Beziehungen:

1. Turmschädel — Hämolytische Anämie — Porphyrie.
2. Saturnismus — Koliken und Neuritis — Porphyrie.
3. Perniciosa — Intoxikation des Nervensystems — Porphyrie.

Das konstitutionelle Moment bei der Genese der Porphyrie kann bei dem Gesagten nicht bestritten werden, es kann als eine latente Pigmentstoffwechselanomalie des Organismus zusammengefaßt werden, und wir sehen in der Formulierung dieser konstitutionellen Grundlage der Porphyrie nähere Beziehungen zu dem von BORST und KÖNIGSDÖRFER als Rückschlag in embryonale Zustände bezeichneten Mechanismus der Porphyrinbildung. Der von HANS FISCHER formulierte Dualismus des Porphyrinstoffwechsels kann auch hierher gehören. Wir müssen dabei annehmen, daß bei bestimmten Individuen und unter gewissen Bedingungen die eine oder die andere Form der Porphyrisomere in stärkerem Maße gebildet wird. Die verschiedenen Störungen des Pigmentstoffwechsels, die an die Konstitution gebunden sind, können längere Zeit latent bleiben, um dann mehr oder weniger plötzlich zum Vorschein zu kommen. Es gibt im allgemeinen Momente, die das Manifestwerden der Pigmentstörungen auslösen. Diese Momente können mannigfacher Natur sein, sie können oft durch interkurrente Krankheiten, endokrine Faktoren, psychische Veränderungen, vielleicht sogar durch rein exogene Einwirkungen ausgelöst werden. In diesem Zusammenhang hat WALDENSTRÖM die Ähnlichkeit des Auftretens von Porphyrieanfällen mit demjenigen des Gichtanfalles unterstrichen. Nach diesem Autor wäre also das Manifestwerden der Porphyrikrankheit eine konstitutionell bedingte Reaktionsart des Organismus gegen verschiedene bekannte oder unbekannte Noxen.

Von einigen Autoren wurden oft Beziehungen zwischen Porphyrie und anderen pathologischen Zuständen mit ähnlicher Symptomatologie aufgestellt; so z. B. bei der Bleivergiftung. Es ist allerdings vor solchen, an sich interessanten Rückschlüssen zu warnen, da oft gewisse weitgehende Schlüsse gezogen werden, die schwerlich mit den Tatsachen übereinstimmen. So haben einige Autoren (MASSA und SCHREUS) die Hypothese aufgestellt, daß die Bleikolik durch das Vorliegen von Porphyrin ausgelöst ist. Sie sprechen daher von einem porphyrinopathischen Symptom. Genauere Untersuchungen der Darmerscheinungen bei der Bleiintoxikation haben aber diese Möglichkeit ausgeschlossen.

Das Manifestwerden der Porphyrie erklärt sich dadurch, daß der Organismus, der wohl eine latente Anlage zur abnormen Porphyrinbildung hat, aber bis dahin keine wesentliche Erhöhung der Porphyrinproduktion aufgewiesen hatte, plötzlich größere Mengen des Pigmentes produziert. Es gibt aber bestimmte Fälle, die die normale Vorperiode nicht besitzen und die von der Geburt an eine erhöhte Pigmentbildung aufweisen. In diesen Fällen kann man nicht von auslösenden Momenten sprechen. Hier handelt es sich um sog. „kongenitale Porphyrien“, Krankheitsformen, die schon im Kindesalter manifest werden. Besonders interessant scheint uns in dieser Beziehung ein Fall von Porphyrie bei einem neugeborenen Mädchen, das nur 4 Stunden gelebt hatte und das zur Sektion ins Pathologische Institut Bern (Dir. Prof. WEGELIN) kam. Die Sektion erwies eine auffallend hohe Porphyrinimpregnation in fast allen Organen neben viel Hämosiderin und braunem Pigment. Hier kann man zweifelsohne von einer angeborenen Porphyrie sprechen.

Schließlich gibt es noch Fälle, die seit längerer Zeit eine abnorm hohe Porphyrinproduktion zeigen, die aber jahrelang ohne klinische Symptome bleiben. Das war z. B. der Fall bei einem Patienten, der 8 Jahre lang eine schwere

Porphyrinurie aufwies, bevor die ersten klinischen Symptome des Leidens auftraten (HOLLAND und SCHÜRMEYER). Häufiger sind aber die Fälle, die nach dem erfolgten Anfall eine lange symptomfreie Zwischenperiode aufweisen, wobei aber die schwere Porphyrinurie nicht zurückgeht. Schließlich habe ich neulich einen Fall von schwerer Porphyrinurie gesehen, charakterisiert durch eine seit Jahren dauernde Dunkelverfärbung des Urins (typische schwere Porphyrinurie), der bis jetzt keine Beschwerden (außer einer leichten Hautpigmentierung an den unbedeckten Körperstellen) zeigte. Es muß in diesen Fällen von einer „latenten Porphyrie“ gesprochen werden.

Aus all diesen Tatsachen geht hervor, daß wir in bezug auf Genese dieser Pigmentstoffwechselanomalie vor einigen, voneinander grundverschiedenen Porphyrikrankheiten stehen, die sich in ihrer Entstehung, Entwicklung, klinischen Offenbarung scharf unterscheiden.

Wir sind leider heute noch im unklaren über das Wesen dieser früher als Porphyriformen bezeichneten Krankheiten, wir müssen aber für den praktischen Gebrauch versuchen, sie unterzuteilen und in einem Schema unterzubringen. Dieses Bedürfnis wurde schon von den früheren Autoren empfunden. So hat GÜNTHER folgende Unterteilung angegeben:

Genuine akute Hämatoporphyrurie.		Chronische Hämatoporphyrurie.
Toxische akute Hämatoporphyrurie.		Kongenitale Hämatoporphyrurie.

Hier gilt hauptsächlich der Krankheitsverlauf als Prinzip dieses Schemas. Mit der Zeit aber wurden verschiedene Einwände erhoben. Es ist in der Tat schwer, akute von chronischen Fällen scharf zu differenzieren und man hat oft den Eindruck, daß ätiologisch manche akute Formen den chronischen entsprechen. MICHELI und DOMINICI haben schließlich mehr die Symptomatologie des Leidens für die Klassifizierung vor Augen gehabt und sie schlugen vor, eine idiopathische von einer toxischen Porphyrie zu unterscheiden, wobei der idiopathischen Porphyrie von einer abdominalen, einer nervösen und einer cutanen Form zu sprechen wäre. Auch gegen diese Einteilung, die auf den ersten Blick den Kliniker befriedigen könnte, sind Einwände zu erheben. Wenn wir die Pathogenese des Leidens näher betrachten, so sehen wir, daß die cutane Form nicht eine einfache Abart der abdominalen Form ist, sondern, daß diese beiden Krankheitsbilder grundlegend verschieden sind und nicht eine klinische Abart der gleichen Krankheit darstellen.

In letzter Zeit hat man versucht, die Art der ausgeschiedenen Porphyrine (Isomeren) als Kriterium der Einteilung zur Geltung zu bringen. Das wurde vor allem von SCHREUS und CARRIÉ und von WALDENSTRÖM versucht. Dieser letztere Autor hat in der Tat gesehen, daß die Porphyriformen, die mit akuten

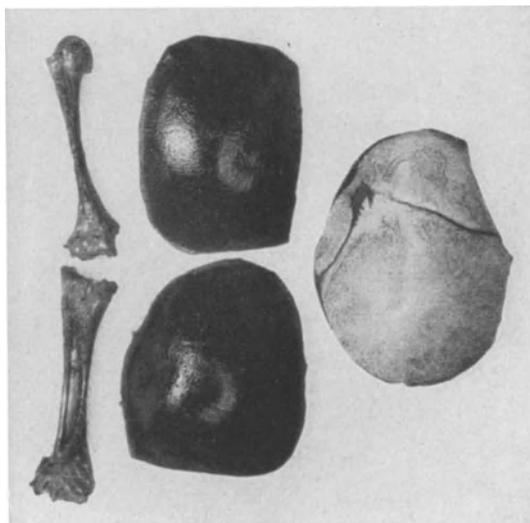


Abb. 4. Schädel und Extremitätenskelet eines neugeborenen Mädchens mit Porphyrie (angeborene Porphyrie). Rechts normale Schädelknochen. (Nach VANNOTTI.)

abdominalen Symptomen verlaufen, vorwiegend ein Porphyrin III produzieren, während die mit Hauterscheinungen einhergehende Porphyrie vor allem durch ein Porphyrin I charakterisiert ist. Diese wichtige Klassifizierungsmöglichkeit ist aber heute noch nicht genügend erforscht worden, um als Grundlage einer genauen Einteilung zu dienen. Porphyrin I wurde von BORST und KÖNIGSDÖRFER, von FINK und HOERBURGER, FISCHER und LIBOWITZKY, VANNOTTI u. a., Porphyrin III von BORST und KÖNIGSDÖRFER, FISCHER und DUESBERG, MERTEN, VANNOTTI, WALDENSTRÖM, WATSON u. a. festgestellt. Wir sehen leider



Abb. 5. Hautveränderungen in den Frühstadien der cutanen Porphyrie (6jähr. Mädchen). Neben den Hautveränderungen ist eine starke Lanugo sichtbar. (Photographische Aufnahme der Dermatolog. Klinik Bern.)

keine strenge Regelmäßigkeit in der Ausscheidung bestimmter Porphyrin-isomeren und wir müssen vorläufig auf eine solche Einteilung verzichten. Die Hypothese WALDENSTRÖMS, daß zwischen den Porphyrinisomeren nicht nur ein scharfer chemischer und biologischer Unterschied (Dualismus von H. FISCHER), sondern auch ein solcher in pathogenetischer und klinischer Hinsicht besteht, behält trotzdem weiter seine klinische Bedeutung.

Wir sind der Meinung, daß für praktisch-medizinische Zwecke die alte Bezeichnung von akuter und kongenitaler Porphyrie, die sich übrigens schon fest eingebürgert hat, am besten die scharfe ätiologische Trennung zwischen zwei grundverschiedenen Einheiten der Porphyrinkrankheiten charakterisiert. Wenn man dagegen die Symptomatologie des Leidens mehr unterstreichen will, so glauben wir, daß man eine cutane von einer abdominalen und von einer neuroitischen oder nervösen Porphyrie unterscheiden muß. Die eine Einteilung schließt die andere nicht aus, beide behalten aber den Vorteil, daß die verschiedenen klinischen Äußerungen der Porphyrinkrankheiten ihre Individualität behalten.

Die sogenannte „kongenitale Porphyrie“ oder cutane Porphyrie.

Hier ist besonders der Verlauf des Leidens auffallend. Akute Schübe fehlen meistens, die sog. stürmisch verlaufenden Anfälle von Porphyrinüberproduktion sind nicht vorhanden. Das Leiden entwickelt sich langsam im Kindesalter und zeigt einen progredienten Charakter. Es ist gekennzeichnet durch schwere Hautveränderungen, die den Ausdruck einer Lichtüberempfindlichkeit tragen. Die Kinder bekommen schon in ganz frühem Alter Blasenbildungen im Gesicht und an den unbedeckten Körperstellen. Diese Hautefflorescenzen erinnern am meisten an die *Hydroa aestivalis*. Diese Veränderungen können vorübergehen und unter leichten Narbenbildungen verschwinden. Sie können sich aber auch zu tieferen Hautgeschwüren entwickeln, die einen torpiden Verlauf nehmen und zu tiefen Narben und Hautpigmentierungen Anlaß geben. Allmählich entwickelt sich ein polymorphes Hautbild mit atrophischen Stellen, Narben, diffusen oder scharf begrenzten Pigmentierungen, Blasen, Krusten, Eiterpusteln usw. Nicht selten beobachtet man eine starke Haarentwicklung, die wahrscheinlich als Hautschutz gegen das Licht dient. Die Diagnose dieser Efflorescenzen lautet im allgemeinen zuerst *Hydroa* oder *Pemphigus leprosus* (SCHULTZ) oder *Xeroderma pigmentosum* (GAGEY) oder *Epidermolysis bullosa* (GOTTRON und ELLINGER, MARCOZZI, MAINER), *Melanosis circumscripta atrophicans* (GOTTRON und ELLINGER).

Allmählich werden die Hauterscheinungen immer schwerer, es kommt, nach vorübergehenden Remissionen, zu schweren destruierenden Prozessen der Haut, des Knorpelgewebes und sogar des Knochens. Die Pigmentierungen dehnen sich immer weiter aus, es handelt sich vor allem um Veränderungen, die an der Nasenspitze, am Nasenflügel und an der Ohrmuschel sitzen, auch die Finger können betroffen werden. Infolge der Hautatrophie über den Gelenken, kommt es oft zu Fixation der Fingergelenke mit darauffolgender Gelenkdeformierung und Knochenatrophie.

Auch bei dieser sog. kongenitalen Porphyrie sind Fälle beschrieben, die nicht von früher Kindheit an begonnen haben, sondern die ziemlich plötzlich nach der Pubertät auftraten. Die genaue histologische Untersuchung der Haut zeigt im allgemeinen eine auffallend geringe Dicke der Hautschicht mit Schwund der elastischen Fasern und vor allem eine deutliche Capillararmut. Bei der eingehenden histologischen Untersuchung eines Falles haben BORST und KÖNIGSDÖRFER die Ablagerung feiner Porphyrinkörnchen und Porphyrinkristalle unter der Basalschicht der Epidermis und besonders an den Hautpapillen beschrieben. Diese Beobachtung wurde später in einigen Fällen bestätigt. Das Auftreten von größeren Porphyrinmengen im Hautgewebe erklärt uns die besondere cutane Lokalisation dieser Erkrankung. Die Hautsymptome sind sicher die Folge einer durch Porphyrin ausgelösten Photosensibilität der Cutis. Die anderen Porphyrinkrankheiten, die auch von abnorm hohen Porphyrinmengen begleitet sind, zeigen nie so schwere Veränderungen der Körperoberfläche. Dies beweist uns, daß bei der vorliegenden Krankheit ein besonderer Vorgang vorliegt, der



Abb. 6. Schwere cutane Porphyrie mit weitgehender Gewebsdestruktion (Nase, Finger, Ohrmuschel). Nach H. FISCHER (Abbildung aus der Monographie von W. HAUMANN).

die Ablagerung des Pigmentes in der Epidermis ermöglicht. Wir werden bei der Besprechung der allgemeinen Symptome der Porphyrien auf gewisse Hauterscheinungen (Pigmentierungen) zurückkommen, die oft allen Porphyrien gemeinsam sind. Interessant ist die Ansicht von GOTTRON und ELLINGER, die behaupten, daß die Hautatrophie die Folge einer abnormen Ablagerung von Porphyrinstoffwechselschlacken ist. Es ist hier vielleicht von Interesse zu erwähnen, daß einige Autoren den Pyrrolderivaten Bedeutung als Bausteine des Melanins zuschreiben. Es wäre vielleicht nicht ausgeschlossen, daß gerade bei denjenigen Störungen des Pigmentstoffwechsels, die den Pyrrolring betreffen, die abnorme Pigmentierung die Antwort einer Störung der Pyrrolverwertung wäre.

Die Ähnlichkeit zwischen den Erscheinungen der Hautporphyrie und denjenigen der Hydroa haben die Hypothese in der Literatur auftauchen lassen, daß vielleicht die Hydroa überhaupt nur eine sekundäre Erscheinung eines abnormen Porphyrinstoffwechsels wäre. Dies ist ausgeschlossen, da die systematische Untersuchung verschiedener Hydroapatienten sehr selten eine Porphyrinurie ergab. CARRIÉ kommt zum Schluß, daß die Porphyrie und die Hydroa biologisch sich ganz verschieden verhalten. In der Tat besteht bei der Porphyrie, wenn überhaupt, nur eine Überempfindlichkeit gegen UV-Licht, bei der Hydroa dagegen können die verschiedensten Strahlenqualitäten diese Hautkrankheit auslösen.

Die sogenannte akute Porphyrie.

Im Gegensatz zu der frühzeitig auftretenden und sich langsam entwickelnden cutanen Porphyrie, beobachtet man in einer größeren Prozentzahl der Fälle von Porphyrikrankheiten einen akut einsetzenden Verlauf. Es handelt sich um den sog. Porphyrieanfall, der bei der kongenitalen Porphyrie nur ausnahmsweise auftreten kann und der dagegen eine typische Erscheinung der Mehrzahl der Porphyriefälle ist. Wegen dieses typischen Verlaufes hat man von einer akuten Porphyrie gesprochen. Diesem Porphyrieverlauf gehören zwei charakteristische Syndrome an. Das eine äußert sich in akut einsetzenden Darmerscheinungen, das andere in eher subakuten, nervösen Symptomen. Wir können daher sagen, daß der sog. akuten Porphyrie *abdominale* Symptome und *neuritische* Symptome eigen sind, wobei nicht selten beide Formen beim gleichen Patienten erscheinen können. Im Rahmen der akuten Porphyrie sollen in der Folge die abdominale und die neuritische Form beschrieben werden.

Die abdominale Form stellt das häufigste Bild der Porphyrikrankheit dar und ist durch ein anfallsweises Auftreten vom Abdominalbeschwerden gekennzeichnet. Der Anfall geht mit heftigen Leibschmerzen einher, die meistens die Form eines Krampfes oder einer Kolik in den verschiedenen Abschnitten des Magen-Darmtractus haben. Am häufigsten sind die Schmerzen in der Magen-gegend lokalisiert, nicht selten aber beobachtet man die stärksten Beschwerden in der Nierengegend, manchmal in der Gallenblase-Leberregion oder schließlich dicht oberhalb der Symphyse.

Der Anfall dauert verschieden lang, selten nur kurze Zeit, häufiger aber mehrere Stunden, ja sogar einige Tage. Es gibt schließlich Zustände, in welchen die Anfälle sich serienweise, oft ohne deutlichen Unterbruch während mehrerer Tage wiederholen. Die Schmerzen bleiben im allgemeinen nicht in einer bestimmten Gegend lokalisiert, sie zeigen vorwiegend Ausstrahlungstendenz, so z. B. nach hinten in den Rücken, in die Lendengegend, oder nach unten, seltener in die Schultergegend.

Das Erbrechen und die starke Obstipation sind sehr häufige Begleiterscheinungen des Anfalles, es kann sich dabei um einmaliges, aber häufiger um wiederholtes unstillbares Erbrechen handeln. Die Obstipation geht mit starkem Meteorismus einher, seltener beobachtet man blutige Stühle, höchst ausnahmsweise sieht man während des Anfalles Durchfall.

Die furchtbaren Schmerzen, meistens nach unten und nach dem Rücken ausstrahlend (eine Nierensteinkolik vortäuschend), die Unruhe der Patienten, die starke Verstopfung (Aufhalten von Stuhl und Flatus) und schließlich das Erbrechen sind die wichtigsten Symptome, die den abdominalen Porphyrieanfall charakterisieren.

Röntgenologisch können verschiedene Befunde erhoben werden. Der Magen und das Duodenum sind oft hochgradig erweitert und atonisch, das Ileum dagegen vorwiegend stark spastisch kontrahiert. Der Dickdarm zeigt fast immer eine gewaltige Dilatation des Colons (Beobachtungen von ASSMANN, MASON, FERNHAM, GÜNTHER, VANNOTTI, WEISS u. a.). Fälle von Dickdarmspasmus sind schon beschrieben worden (LANGESKJÖLD). Das Röntgenbild ist aber nicht einheitlich und kann daher nicht zur Diagnosestellung herangezogen werden. Wie wir schon oben betont haben, ist die Wirkung des Porphyrins auf den Darmtractus durch einen Zustand von Spasmen und Atonie charakterisiert.

Es gibt aber Fälle, die nicht die beschriebene Symptomatologie aufweisen, Fälle, die als leichter bezeichnet werden müssen und die sich folgendermaßen äußern: Chronische Verstopfung, die immer mehr zunimmt, begleitet von Meteorismus, diffusen Darmschmerzen ohne bestimmte Lokalisation, psychische Unruhe, Neigung zu Erbrechen, Migräne usw. Trotz Ausbleibens des akuten Abdominalsyndroms, läßt die typische Verfärbung des Urins keinen Zweifel in bezug auf die Diagnose aufkommen.

Die Farbe des Urins ist selbstredend das wichtigste Symptom, das klinisch das Vorhandensein einer Porphyrie offenbart und die an das Vorliegen der Krankheit denken läßt. Der Urin zeigt in diesen Fällen eine charakteristische Farbe, entweder schwarzrot oder direkt braun, reagiert dabei sauer, ist oft trüb und enthält nicht selten Urate. Die Aldehydreaktion ist fast immer positiv (WALDENSTRÖM). Die Urinfarbe bei der Porphyrie ist dadurch bedingt, daß neben dem Porphyrin (Kopro- und Uroporphyrin) noch ein zweites Pigment, nämlich das „rote Begleitpigment“ vorhanden ist, das nach einigen Autoren

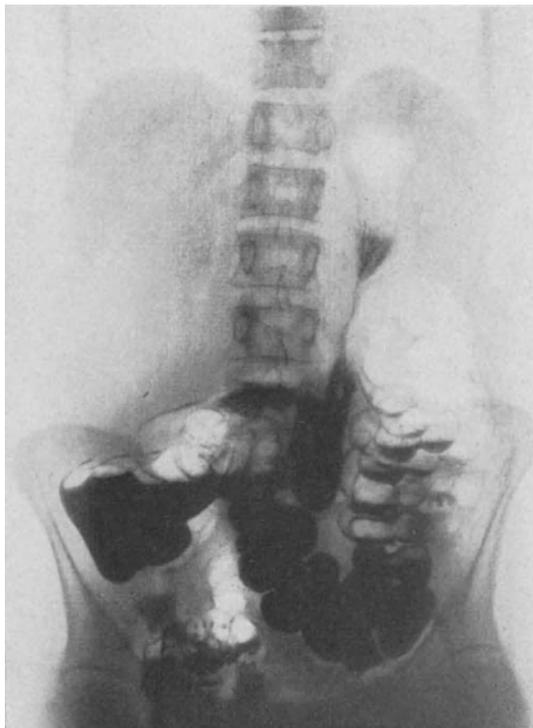


Abb. 7. Starke Spiegelbildung und Luftansammlung im Verdauungskanal bei Porphyrinanhäufung im Darm (Sprue). (Nach VANNOTTI.)

als ein Abkömmling der Chromoproteide betrachtet wird und das mit dem primär vorkommenden Chromogen von WALDENSTRÖM näher verwandt ist. Dieses Chromogen wurde von WALDENSTRÖM niemals bei anderen Krankheiten, außer bei der akuten Porphyrie gefunden. Wir möchten aber warnen, die Diagnose Porphyrie abzulehnen, wenn der Urin nicht die charakteristische Farbe aufweist. Es sind genügend Fälle bekannt, bei welchen während des Anfalles der Urin eine normale Farbe aufwies, und erst die genaue Analyse des Urins das Vorliegen des Pigmentes zeigte. Es handelt sich in diesen Fällen um ein farbloses Chromogen. WALDENSTRÖM ratet daher, in verdächtigen Fällen den Urin in saurer Lösung zu kochen, um die Chromogene in Porphyrin umzuwandeln. In diesem Falle sieht man, daß nach der Kochprobe der Urin dunkelrot wird.

Während des Anfalles herrscht gewöhnlich Oligurie. Im Urin sind Spuren Eiweiß, Urobilinogen, Urobilin und Uroerythrin eine häufige Erscheinung.

Die Literatur ist reich an Beobachtungen, in welchen die akute Porphyrie durch eine interkurrente Krankheit ausgelöst wird, d. h. der Porphyrieanfall entwickelt sich im Anschluß an eine vorhergehende Krankheit. Dies ist vor allem der Fall nach akuten Infektionen; bei Masern, Pneumonie, Lungen-Darmtuberkulose, Meningitis, Peritonitis, Gelenkrheumatismus.

Leberkrankheiten sind nicht selten Begleiterscheinungen der Porphyrie. Die interkurrente Krankheit stellt selbstverständlich nicht die Ursache der Porphyrie dar. Sie kann aber beim Vorhandensein der Disposition die Rolle des auslösenden Agens spielen. Vor allem scheint uns hier der Leber eine gewisse Bedeutung zuzukommen. Dieses Organ ist, wie wir gesehen haben, stark am Porphyrin- und Pigmentstoffwechsel beteiligt. Es wäre daher nicht ausgeschlossen, daß eine organische Beteiligung des Leberparenchyms oder eine vorübergehende Belastung dieses Organs durch eine fieberhafte Erkrankung den latent geliebten Mechanismus des abwegigen Pigmentumsatzes in Gang gesetzt hätte. Schließlich sei noch erwähnt, daß bei den weiblichen Patienten oft der Porphyrieanfall unmittelbar vor, nach oder während der Menstruation erscheint. Es liegt daher die Möglichkeit (s. später) einer Beteiligung gewisser hormonaler Einflüsse am Auslösungsvorgang des Porphyrieanfalles nahe.

Nicht selten kombiniert sich die abdominale Form der akuten Porphyrie mit den neuritischen Symptomen, so daß man von einer gemischten Symptomatologie sprechen muß.

Die neuritische oder nervöse Form ist eine sehr gefährliche Form der Porphyrie, sie kann die verschiedensten Symptome aufweisen. Vorwiegend sieht man das Auftreten einer Neuritis, die selten auf ein einziges Nervengebiet lokalisiert bleibt, und die vorwiegend das Bild einer Polyneuritis mit symmetrischer aber auch asymmetrischer Lokalisation aufweist. Vorwiegend werden die motorischen Nerven befallen, so daß nicht selten das Bild der Poliomyelitis vorgetäuscht wird. Die sensiblen Störungen sind vor allem durch schwere, oft schwerste Schmerzanfälle charakterisiert, die sich vorwiegend in den Extremitäten lokalisieren. Hyperästhesien, Parästhesien, Hyperalgesien und Analgesien können vorkommen.

Nicht selten klagen die Patienten über furchtbare Hautschmerzen, Brennen und Jucken, sie ertragen die Kleider und die Bettdecken nicht, sie klagen über Kribbeln, Ameisenlaufen, Eingeschlafensein der Glieder. Das Auftreten von Schmerzen kann von demjenigen der Lähmungen völlig getrennt sein, vorwiegend aber treten sie gleichzeitig auf. Nach den heftigen Schmerzen können lange Zeit später Parästhesien oder Anästhesien zurückbleiben. Diese Erscheinungen kommen sogar ohne vorhergehende Schmerzperiode vor. Die motorischen

Erscheinungen führen rasch zu Atrophien, die je nach dem Sitz der Neuritis in regelloser Anordnung, häufiger aber symmetrisch sich entwickeln können. So werden vor allem Paresen der Ulnaris und Radialis, Atrophien der Schultermuskulatur des Daltoides, des Peroneusgebietes beschrieben.

Eine besondere Form, die oft tödlich verläuft, ist die fortschreitende Lähmung ascendierenden Charakters, die die Porphyriepatienten befallen kann. Zuerst Paresen der unteren Extremitäten, die allmählich in eine vollkommene Lähmung übergeht, dann Auftreten von Rückenmuskellähmungen, gefolgt vom Befallen sein der oberen Extremitäten und schließlich der Gesichtsmuskulatur, des Zwerchfelles, der Schluck- und Stimmbändermuskulatur. Solche Fälle sind glücklicherweise selten, sie existieren aber, wir haben sie selbst beobachtet. Sogar akut foudroyante ascendierende Paralyse (in einigen Stunden in der Reihe von unten nach oben sich entwickelnde LANDRYSche Paralyse). Wir können daher die Ansicht WALDENSTRÖMS nicht teilen, daß eine akute LANDRYSche Paralyse bei der akuten Porphyrie nicht vorkomme. Wir geben wohl zu, daß das volle Bild der LANDRYSchen Paralyse bei der Porphyrie selten zu sehen ist, da im allgemeinen die Lähmungen keine systematische Ausbreitung zeigen. Nicht nur die Form, sondern auch die Entwicklung, die Ausbreitung der Porphyrielähmungen erinnern auffallend an die Poliomyelitis. Ferner sind Augenstörungen (Amaurose, Augenmuskellähmungen, Störungen der Pupilleninnervation) (WALDENSTRÖM) nicht selten. MICHELI und DOMINICI beschreiben das Auftreten von einem Herpes zoster (*N. ileoinguinalis*). Mastdarm- und Blasenlähmungen sind auch etwa beobachtet worden. Die neuritischen Erscheinungen sind je nach dem Fall so verschieden, daß wir den Leser auf die zahlreiche Literatur verweisen. Sensible Erscheinungen wurden vor allem von KRATZENSTEIN, STOCKTON, SNAPPER, GÜNTHER, CAMPBELL, BARKER und ESTES, BACHLECHNER, VANNOTTI, SACHS usw. beschrieben. Lähmungen traten auf bei den Fällen von GÜNTHER, LÖFFLER, MICHELI, DOMINICI, VANNOTTI, WALDENSTRÖM, GRÜNEWALD, MELKERSSON, BOSTROEM, WEISS, SOMMERLAND, KÄMMERER u. v. a.

Andere nervöse Symptome, die gelegentlich beobachtet wurden, sind: Muskelzuckungen, Klonus, Nystagmus, epileptiforme Anfälle usw. Bei den selteneren Fällen, in denen eine elektrische Untersuchung gemacht wurde, fand man manchmal partielle Entartungsreaktionen (MICHELI, DOMINICI, GRUND und BACHLECHNER, VANNOTTI).

Über die pathologisch-anatomischen Veränderungen des Nervensystems bei der akuten Porphyrie wird später berichtet. Es sei hier nur erwähnt, daß in einigen seltenen Fällen im Liquor Porphyrin gefunden worden ist (VANNOTTI) und daß während des Anfalles der Liquor eine deutliche Zellvermehrung (vor allem eine Lymphocytose) aufweisen kann.

Es muß hier auch über nicht seltene Störungen von seiten der Psyche berichtet werden, die hauptsächlich bei Porphyriepatienten mit nervösen Symptomen auftreten. GÜNTHER hat auf diese Erscheinung besonders aufmerksam gemacht, und er betonte, daß die Geistesveränderungen ein typisches Zeichen der nervösen Veranlagung der Patienten darstelle (Porphyrismus). In der Tat findet man nicht selten in der Anamnese der Porphyriepatienten schon vor dem Ausbruch der akuten Symptome Zeichen, die auf eine abnorm psychische Reaktion hindeuten. Es handelt sich meistens um abnorme Reizbarkeit, Neigung zu Depression oder zu Aufregung, hysteriforme Reaktionen usw. Unmittelbar vor und während des Anfalles ist man oft überrascht von der raschen Veränderung der psychischen Lage. Man würde in einigen Fällen am ehesten an eine Hysterie oder eine Neurasthenie denken. Hier spielt oft neben der besonderen psychischen Veranlagung die Tatsache eine Rolle, daß die Patienten mißverstanden werden. Der Arzt und die Umgebung sind geneigt, während des

Anfalles, wegen des Mangels an objektiven Befunden, an eine Übertreibung oder an eine Psychopathie zu denken, vor allem, weil die Patienten schon früher Zeichen einer latenten Veranlagung zu psychisch abnormen Reaktionen aufwiesen.

Es gibt sicher Fälle, die eine typische hysterische Reaktion zeigen, andere dagegen, bei welchen das Bild sehr verwickelt erscheint und eine Reihe von neuropathischen Reaktionen zum Vorschein kommen. In letzter Zeit ist man dazu gekommen, diese Psychopathie nicht mehr als eine besondere Disposition der Porphyrurie, sondern vielmehr als Folge der Porphyrinintoxikation, im Sinne einer Intoxikationspsychose aufzufassen. So stellt zutreffend WALDENSTRÖM den Vergleich der Porphyruriepsychose mit dem KORSAKOFFSchen Symptomenkomplex: Polyneuritis und Geistesstörung. Dieser Autor fragt sich, ob die Störung des Pyrrrolstoffwechsels für die Entstehung einer psychischen Intoxikationsreaktion verantwortlich gemacht werden kann.

Neben den leichteren Formen der Reizbarkeit und Aufregungszuständen, kann man im Verlauf der Porphyrurie auch schweren Geistesstörungen, akuten Delirien mit Halluzinationen meist ängstlichen Charakters (ASCOLI, GÜNTHER, THIEL, VANNOTTI u. a.), schweren Depressionszuständen (BOSTROEM, CAMPBELL), Schizophrenie (VANNOTTI), begegnen. Die Frage der KORSAKOFFSchen Psychose wurde schon früher erörtert (DE JONG). EICHLER beschreibt schließlich eine Porphyrurie bei einem Fall von schwerer Geistesstörung, der autoptisch akute toxische Erscheinungen aufwies.

Allgemeine Begleiterscheinungen der akuten Porphyrurie.

Die Darstellung der akuten Porphyrurie wäre unvollständig, wenn man nicht eine Reihe von Nebensymptomen erwähnen würde, die nicht obligat, aber doch oft im Verlaufe des Anfalles als Frühsymptome oder als Spätzeichen auftreten können. Wir wollen sie hier zusammenstellen, da sie klinisch gewisse Beziehungen zur Pathogenese der Krankheit besitzen.

Es wird oft in der Literatur von Porphyrinintoxikation gesprochen. Die klinischen Erscheinungen der Porphyrurie erinnern in der Tat oft an eine Intoxikation: Pulsablabilität, starke Tachykardie, leichte Temperaturerhöhung, Kopfschmerzen, Schweißausbrüche, sind beobachtet worden. Die größere Zahl der Fälle weist eine auffallende Hypertonie und Pulsbeschleunigung auf. Die Ursache dieser beiden Symptome kann nicht ohne weiteres erklärt werden, es scheint aber, daß eine abnorm hohe Porphyrinanhäufung im Organismus sich sowohl direkt auf die Gefäße als auch indirekt via Vasomotorenzentrum auswirkt. Bei der Porphyrurie hat man oft den Eindruck, daß das vegetative Nervensystem stark mitbeteiligt ist. So kann man nicht selten ein gewisses Überwiegen von Sympathicuszeichen beobachten, die sich beim Anfalle in Oligurie, Tachykardie, Hypertension, offenbaren. Schließlich sei noch in diesem Zusammenhang auf das Auftreten von Symptomen einer Schilddrüsenüberfunktion bei der Porphyrinintoxikation aufmerksam gemacht. An Hand einiger Fälle haben wir die Hypothese aufgestellt, daß das Vorliegen von abnorm hohen Mengen Porphyrin die Schilddrüsentätigkeit direkt oder indirekt anregt, wie z. B. beim Bleibasedow, wobei neben der direkten Wirkung des Metalls auf das Mesencephalon, die Porphyrine eine ähnliche Aktion entfalten könnten. Die klinischen Erscheinungen dieses Basedows gingen nämlich der Produktion des Pigmentes im Organismus parallel. Die Schwellung der Schilddrüse während des Anfalles ist einigen Autoren schon aufgefallen. BARKER und ESTES haben Zeichen von Hyperthyreose bei der akuten Porphyrurie beobachtet. GÜNTHER, MAASE, MASON und FERNHAM, SNAPPER, VANNOTTI u. a. haben das Auftreten oder das

Vorliegen von Struma konstatiert. Der Grundumsatz kann manchmal erhöht sein (eigene Beobachtungen). Die nervösen Erscheinungen (Aufregung, Zittern, Schlaflosigkeit), das Schwitzen, die rasche Gewichtsabnahme zusammen mit den oben erwähnten Symptomen von seiten der Kreislauforgane (Tachykardie, Blutdruckerhöhung), die Pigmentablagerung, die nicht selten beobachtete Erythrocytenerhöhung, sind alle Zeichen, die für eine Überfunktion der Schilddrüse bei der Porphyrie sprechen könnten.

Im Gebiete hormonaler Störungen bei der Porphyrie, wäre hier noch das häufige Zusammenfallen des akuten Auftretens der Krankheit mit der Menstruation, eine Beobachtung, die unzählige Male konstatiert werden konnte (BOSTROEM, KRATZENSTEIN, GUTSTEIN, VANNOTTI, KÄMMERER, WEISS, SACHS u. a.), zu nennen. Es wäre daher nicht ausgeschlossen, daß bei der Porphyrie neurohormonale Regulationsstörungen auftreten könnten, die sich vor allem in einer Beeinflussung der Funktion des hypophysären-diencephalen Systems von seiten des Pigmentes äußern würden. Dafür könnten die histologischen Veränderungen an der Hypophyse sprechen, die in einigen Fällen autoptisch kontrolliert werden konnten.

Besonders studiert wurden die Veränderungen der Erythropoese bei der Porphyrie, vor allem wegen der engen Beziehungen zwischen Porphyrin- und Hämoglobinsatz. Bei der sog. kongenitalen Porphyrie kann man besonders terminal eine sekundäre Anämie als Zeichen einer gewissen Knochenmarksererschöpfung beobachten. Bei der akuten Porphyrie dagegen ist eine Anämie selten. Zeichen vermehrter Hämolyse sind äußerst selten bei der Porphyrie beobachtet worden (ROTH). Die Erythrocytenresistenz ist gewöhnlich normal, sogar leicht erhöht. Häufig dagegen findet man eine Polyglobulie, wobei im allgemeinen keine Zeichen einer pathologischen Knochenmarksregeneration vorliegen. Die Ursache dieser Vermehrung der roten Blutzellen ist möglicherweise auf eine gewisse Reizung der Knochenmarksfunktion infolge der erhöhten Nicht-Hämoglobin-Eisenfraktion im Blut zurückzuführen, wie wir in den von uns bisher beobachteten Fällen regelmäßig feststellen konnten. Auf die Vermehrung dieser Eisenfraktion im Blute ist wohl auch die abnorm hohe Eisenablagerung in den Geweben (BORST und KÖNIGSDÖRFER, VANNOTTI) zurückzuführen.

Es sei hier noch erwähnt, daß in einigen Fällen von akuter Porphyrie die schwere Krise manchmal von einer besonderen Cyanose begleitet ist und ihr sogar vorausgeht; wie wir sehen konnten, entspricht sie einer Methämoglobinämie. In diesen Fällen stellten wir eine Verminderung der Blutkatalasewerte fest. Diese Beobachtungen legen die Auffassung nahe, daß der Porphyrieanfall zu einer Hemmung der Katalasetätigkeit und daher zur Bildung von Methämoglobin (nach der Hypothese HEUBNER) geführt hat. Es wäre daher nicht ausgeschlossen, daß der Porphyrinstoffwechsel nicht nur am Umsatz des Bluthämins, sondern auch an demjenigen der anderen Gewebshämine (Cytochrom, Katalase, Oxydase usw.), die eine wesentliche Rolle in der Regulierung des Zellechemismus spielen, beteiligt ist. Somit würden sich verschiedene allgemeine Symptome der Porphyrie (Dyspnoe, Cyanose, Müdigkeit, Erhöhung des Serumeisens usw.) erklären. Es wäre auch nicht ausgeschlossen, daß die besonders starke Atrophie und Beteiligung der Skelettmuskulatur an der Porphyrie, die oft nicht von einer entsprechend schweren Schädigung des Nervensystems begleitet wird, durch einen abwegigen Chemismus der Muskelzelle infolge Störung der katalytischen Funktion der Eisen-Porphyrinkomplexe erklärt werden könnte.

Symptome von seiten der Leber liegen häufig bei der Porphyrie vor. Es handelt sich meistens um Funktionsstörungen der Leberzelle, die bei den verschiedenen Belastungsproben zum Vorschein kommen. Bilirubinvermehrung im

Serum, Urobilin und Urobilinogen im Urin, Hypercholesterinämie, leichte Erhöhung des R.N. und sogar Thyrosin und Leucin (WEISS) sind alle Erscheinungen einer hepatischen Störung bei der Porphyrinkrankheit. Autoptisch ist wiederholt eine Leberschädigung bei der Porphyrinurie festgestellt worden. Nierenstörungen sind eher selten. Ödeme gehören nicht zum klinischen Bilde der Porphyrinurie. Die Nierenfunktion ist meistens nicht besonders gestört.

Bei der akuten Porphyrinurie schließlich beobachtet man nicht selten gewisse Hauterscheinungen, die nicht mit denjenigen der kongenitalen Porphyrinurie zu vergleichen sind, die aber auch ihre Bedeutung haben. Es handelt sich dabei nicht um schwere phototoxische Veränderungen der Haut, sondern vielmehr um diffuse Pigmentierungen, die vorwiegend die unbedeckten Hautpartien betreffen. Die Patienten reagieren manchmal außerordentlich stark auf die U.V.-Bestrahlung der Haut, sie zeigen in kurzer Zeit leichte Blasenbildungen und rotbraune Pigmentierung. Diese Hautveränderungen bei der akuten Porphyrinurie führen aber nie, im Gegensatz zur kongenitalen Porphyrinurie, zum Bilde der Hydroa.

Es sei noch an die selteneren Fälle von Porphyrinurie erinnert, die eine verhältnismäßig geringe Porphyrinausscheidung im Urin mit gewaltiger Erhöhung des Porphyrinspiegels im Blut aufweisen. Es muß sich also um eine Störung der Porphyrinausscheidung handeln. Wir haben einen solchen Fall bei einer schweren chronischen Nephritis und eine ähnliche Erscheinung im Laufe einer Porphyrinurie mit interkurrenter schwerer Pyelitis beobachtet. Es ist nicht ausgeschlossen, daß einige Fälle eine Porphyrinretention aufweisen ohne eigentliche klinische nachweisbare Nierenparenchymschädigung.

Neben der kongenitalen und der akuten Porphyrinurie muß noch eine andere sehr seltene Porphyrinkrankheit kurz erörtert werden, die sog. *Myoporphyrie*, (VANNOTTI) die wir bei zwei Fällen beobachten konnten und die durch den Schwund der Muskelsubstanz, begleitet von einem Verlust des Myoglobins und das Auftreten einer akuten Porphyrinintoxikation charakterisiert war. Es handelt sich nach unserem Dafürhalten um eine der Myoglobinurie nahe verwandte Krankheit, die sich aber in der Bildung abnorm hoher Mengen Uroporphyrin III und I äußerte. Die Krankheit erinnerte in ihrer Symptomatologie und in ihren autoptischen Befunden an die paroxysmalen Myoglobinurien der Pferde und an die von MEYER-BETZ beschriebenen, mit Muskellähmungen verlaufenden Hämoglobinurien beim Menschen. Auch GÜNTHER beschreibt ähnliche Fälle von Myositiden, die mit der Mobilisierung des Muskelfarbstoffes aus dem Muskelgewebe einhergingen. In dem von uns beobachteten Falle konnte im Urin kein Myoglobin festgestellt werden, sondern lediglich Porphyrin, und wir sind daher zum Schlusse gekommen, daß das aus der Muskulatur freigemachte Myoglobin zur abnormen Porphyrinbildung im Organismus Anlaß gab.

Pathologisch-anatomische Befunde bei der Porphyrinurie.

Alle Autoren, die sich mit dem autoptischen Befund bei der akuten Porphyrinurie befaßt haben, heben regelmäßig die Diskrepanz zwischen der Schwere der klinischen Symptome und den geringfügigen Organveränderungen hervor. Diese Tatsache beruht darauf, daß wir es bei der akuten Porphyrinurie mit meist funktionellen Störungen zu tun haben, Störungen, die im Zusammenhang mit der hohen Toxizität der Porphyrine und ihrer Wirkung auf Gefäßsystem, Darmperistaltik, Vasomotorenzentrum und humorale Regulationszentren (Hypophysendiencephalon), stehen.

Trotzdem sind einige Befunde bei der Autopsie ziemlich regelmäßig erhoben worden. Vor allem handelt es sich um Veränderungen des Leberparenchyms im Sinne einer chronischen Hepatitis oder einer Cirrhose. Fettdegeneration,

Bindegewebewucherung, Hämosiderose dieses Organs wurden oft beschrieben. Die Hämosiderinablagerung ist ferner auch in zahlreichen anderen Organen (Milz, Niere), oft sogar in auffallend starker Intensität, beobachtet worden. Einige Autoren haben anatomische Gefäßveränderungen festgestellt. So haben ERLANDSON und LUNDQUIST eine Periarteritis nodosa bei der Porphyrie beschrieben, und diese Tatsache als Zusammentreffen zweier verschiedener Vorgänge gedeutet. WALDENSTRÖM scheint geneigt zu sein, diesen Befund nicht als zufällig zu betrachten, sondern in kausalen Zusammenhang zu bringen. Er konnte in einigen wenigen Fällen Entzündungszeichen in den Nierengefäßen feststellen.

Besonders wichtig sind die Veränderungen von seiten des Nervensystems. Dem klinischen Bilde der Polyneuritis oder der Polyomyelitis entsprechen manchmal bestimmte histologische Befunde: Entzündliche Infiltrate in den peripheren Nerven und Nervenplexus (VANNOTTI). Häufiger sind degenerative Zeichen zu sehen: Markscheidede-generationen (SACHS), die sich vor allem im Rückenmark lokalisieren: Degeneration der Vorderhornanglienzelle (BOSTROEM, MICHELI und DOMINICI, MASON und FERNHAM), vakuolärer Kernzerfall, Chromatolyse (KRATZENSTEIN), Lipoidinfiltration in den autonomen Ganglien (MASON, COURVILLE und ZISKIND). Ferner kann auch die Hirnsubstanz von Degeneration und Zerfall betroffen werden. Selten wurde eine Hirnblutung beobachtet, wogegen Ödeme der Hirnhäute nicht zu selten beschrieben worden sind.

Sekundäre Muskelveränderungen mit Schwund der Muskelsubstanz und Degenerationszeichen sind die Folge der neuritischen Krankheitssymptome. In ganz seltenen Fällen schließlich, liegen direkt Zeichen einer Myositis (VANNOTTI) vor, oder einer auffallenden Mobilisierung des Muskelpigmentes aus den Muskelzellen, so daß die quergestreifte Muskulatur eine blasse fischfleischartige Farbe aufweist.

Die stärksten Mengen Porphyrin, die bei der akuten Porphyrie durch fluoreszenzmikroskopische Untersuchungen in den Organen gefunden werden, liegen vor allem im Knochen (Compacta und Spongiosa), in der Leber und in den Nieren (VANNOTTI).

Die autoptischen Befunde eines Falles von kongenitaler Porphyrie (der Fall PETRY) wurden in der bekannten Monographie von BORST und KÖNIGSDÖRFER ausführlich beschrieben. Die beiden Autoren konnten vor allem die mächtige Ablagerung von Porphyrin in der Haut, in Form amorpher und krystallischer Pigmentkörnchen sowie in einer großen Reihe von Organen feststellen. Die Ablagerung enormer Porphyrinmengen in den Geweben kann sehr wahrscheinlich nur bei der chronisch verlaufenden kongenitalen Porphyrie zustande kommen. Bei der akuten Porphyrie ist dagegen die Ablagerung viel bescheidener.

Prognose: Die Prognose der Porphyrien ist *besonders schlecht*. Bei der sog. kongenitalen Porphyrie erreichen die Patienten nie ein hohes Alter. Das Leiden schreitet mehr oder weniger rasch von früher Kindheit an weiter und die Patienten gehen an den Folgen der chronischen Autointoxikation, an Marasmus, Kachexie, an interkurrenten Krankheiten oder direkt an den Folgen der schweren Hautdestruktion zugrunde.

Bei der akuten Porphyrie liegen die Verhältnisse leider kaum besser. Statistiken sind bei dieser seltenen Krankheit nicht einfach zu stellen. WALDENSTRÖM, der 103 Fälle aus Schweden zusammenstellen konnte, spricht von etwa 60% Mortalität, er kommt dabei ungefähr auf die Zahl von GÜNHAR. Von 35 an akuter Porphyrie gestorbenen Kranken, lebten nach der Statistik WALDENSTRÖMS 20 Fälle weniger als 1 Jahr und nur 2 Fälle 8 Jahre nach dem Ausbruch der Krankheit. In einem Falle, der jetzt noch lebt, brachen die ersten Symptome des Leidens vor etwa 27 Jahren aus. Es handelt sich vor allem um weibliche

Individuen, fast $\frac{2}{3}$ der Fälle sind Frauen, das Prädilektionsalter für den Ausbruch der Krankheit ist zwischen 20 und 30.

Die abdominale Form ist gewöhnlich diejenige, die den Beginn der Krankheit charakterisiert. In den günstigen Fällen geht der abdominale Anfall zurück, um früher oder später wieder aufzutauchen; bekannt sind einige Patienten, die nach dem ersten Beginn jahrelang beschwerdefrei bleiben. Man muß daher die Abdominalsymptome als die Früh- und prognostisch günstigere Form der Krankheit betrachten. Die nervösen Störungen, die sich gewöhnlich dem abdominalen Anfall anschließen, sind prognostisch viel ungünstiger, da sie im allgemeinen ein Zeichen letalen Ausganges der Krankheit darstellen.

Zum Schluß sei noch die Frage der **Differentialdiagnose** erörtert, die bei der Porphyrie eine besondere Bedeutung erreicht, da, wie wir sahen, diese seltene Krankheit gewisse Symptome aufweist, die oft schwierig von denjenigen anderer Krankheiten zu trennen sind. Dies ist besonders bei der abdominalen Porphyrie der Fall. Das wichtigste differentialdiagnostische Zeichen bei der Porphyrie ist zweifelsohne der Nachweis des Pigmentes im Urin. Die dunkle Farbe des Urins muß natürlich in erster Linie an die Möglichkeit einer solchen Krankheit denken lassen. Wir wiederholen aber, daß es gewisse Fälle von Porphyrie gibt, bei der das Pigment in einer farblosen Vorstufe (Leukoverbindungen der Porphyrie, Porphyrinogene oder Chromogene genannt) vorkommt. Schließlich ist noch auf die Tatsache aufmerksam zu machen, daß es Fälle gibt, bei denen die schwere Porphyrinurie erst nach dem Einsetzen der akuten klinischen Erscheinungen des Anfalles auftritt. Die Oligurie, die regelmäßig beim Anfall vorliegt, erschwert wiederum manchmal die rasche Feststellung der Porphyrinurie.

Die abdominalen Symptome geben gewöhnlich zu folgenden Differentialdiagnosen Anlaß: Appendicitis, Gallenstein- und Nierensteinkoliken, Ileus, bedeckte Perforationen, Ulcus ventriculi, akute Gallenblasenleiden, Pankreatitis. Besonders schwer gestaltet sich manchmal die Trennung der abdominalen Porphyrie von einer Nephrolithiasis, wenn die Schmerzen die typische Ausstrahlung nach unten aufweisen, und wenn die dunkelrote Urinfarbe eine Hämaturie vortäuscht. Wir kennen verschiedene Fälle, die in ihrer Anamnese wiederholte Operationen aufweisen: Laparatomie, Darmresektion, Lösung von Verwachsungen, Appendektomie usw. Der abdominale Anfall kann schließlich kaum von einem akuten Ileus unterschieden werden. Furchtbare Schmerzen, Meteorismus, Erbrechen, Stuhl- und Flatusverhaltung sind die typischen Zeichen beider Krankheiten. Bei der Porphyrie handelt es sich in der Tat um einen Darmverschluß funktioneller Art. In einigen wenigen Fällen ist man gezwungen, trotz der Diagnosestellung: Porphyrie, gegen den Darmverschluß operativ vorzugehen.

Die neuritische Form der Porphyrie kann in vereinzelt Fällen auch diagnostische Schwierigkeiten bieten. Das ist der Fall, wenn sich nach einer kurzen Vorperiode abdominaler Symptome, nervöse Erscheinungen rein motorischer Art zeigen. In diesen Fällen denkt man an Polyomyelitis, die bekanntlich auch mit abdominalen Symptomen beginnen kann. Neurologisch ist das Bild sozusagen mit dem der Polyomyelitis identisch. Schließlich kommen die Formen, die vorwiegend mit Augensymptomen (Nystagmus, Doppelsehen) oder mit Beteiligung anderer Hirnnerven (vor allem Facialis) und mit allgemeinen zentralen Reizerscheinungen (Zuckungen, epileptiformen Anfällen) einhergehen können und leicht mit einer Encephalitis verwechselt werden. Der Liquor zeigt oft einen abnormen Befund, der weiter zur Stellung der falschen Diagnose führt.

Im Gebiet der psychischen Symptome liefert die Porphyrie schließlich nicht selten fehlerhafte Diagnosen. Oft werden während langer Zeit die Porphyriepatienten als Psychopathen, Histeriker und Neurastheniker behandelt. Meistens

handelt es sich hier um die prämonitorischen Zeichen der Krankheit, wobei die typische Veränderung der Urinfarbe noch nicht vorhanden ist, um als differentialdiagnostisches Symptom gelten zu können. Bei den voll entwickelten Porphyrieanfällen kommt endgültig die KORSAKOFF-Pschose in Frage. Eine ganze Reihe von uns beobachteten Patienten kamen zu uns von psychiatrischen Anstalten, an welche die Patienten vom behandelnden Arzt zugewiesen worden waren. Die Hypothese EICHLERS, daß unter dem Bilde der Neurasthenie und der Psychopathie sich eine gewisse Zahl von latenten Porphyririkern befinde, erscheint uns somit zum Teil berechtigt.

Die Therapie der Porphyrrien und der abnormen Porphyrinurien.

Die Behandlung der Porphyrie ist während langer Zeit rein symptomatisch und empirisch geblieben. Man hat versucht gegen die einzelnen Krankheitserscheinungen vorzugehen (Spasmolytica, Beruhigungsmittel, Physiotherapie usw.). Wir müssen leider heute noch in allzu vielen Fällen unsere Therapie auf diese Richtung beschränken. Das Studium der Genese, des Entwicklungsmechanismus der Porphyrie sowie der Ursachen abnorm hoher Pigmentbildungen sekundärer Natur, hat aber dazu beigetragen, die Therapie zu systematisieren und auf verschiedene Richtungen auszudehnen.

GÜNTHER hatte 1920 folgende Behandlung vorgeschlagen: Opium und Alkalitherapie (Atropin wirkt meistens nicht), eventuell partielle Vagusreaktion. SOMMERLAND hat eine Besserung durch folgende Diät gesehen: Milch-Amylaceen, ferner Traubenzucker-Insulinbehandlung. Diese letztere Behandlungsform ist wohl von der Beobachtung häufiger Leberschäden bei der Porphyrie diktiert worden, sie ist sicher von praktischer Bedeutung, genau so wie die Therapie mit Leberextrakten, die einerseits die Tätigkeit der Leberzelle, andererseits die der Knochenmarkszelle unterstützt. Diese Behandlung hat den großen Vorteil, die Funktion zweier, im Metabolismus der Porphyrine außerordentlich wichtigen Organsysteme günstig zu beeinflussen (Organe, die die Synthese der Porphyrine, unter Umständen zum Teil sogar den Abbau dieser Pigmente, besorgen). Diese Behandlung sollte sich nicht nur auf die Porphyrie, sondern auch auf bestimmte Formen der pathologischen Porphyrinurien erstrecken. Wir erinnern in dieser Beziehung an die günstige Beeinflussung der Porphyrinurie der Perniciosa und sogar der Bleiintoxikation (VANNOTTI) durch die Lebertherapie.

Großes Interesse findet ferner das Calcium in therapeutischer Hinsicht. Wir haben oben gesehen, daß das Calcium eng mit dem Porphyrinstoffwechsel verbunden ist und daß dieses Pigment das Schicksal des Calcium erfahren kann. Die Calciumzufuhr begünstigt die Ablagerung des Calcium-Porphyrinkomplexes im Knochen, sie ist daher zweckmäßig bei der akut einsetzenden Vermehrung der Porphyrinbildung. Bei der experimentellen Porphyrinurie (Bleiintoxikation) konnte MASSA damit rasche Besserungen erzeugen.

Die Alkalisierung des Organismus (alkalische Diät, ferner medikamentöse Alkalizufuhr), ist schon von den früheren Autoren mit Erfolg angewandt worden. Im alkalischen Milieu wird die Karboxylierung des Kopro- in Uroporphyrin gehemmt, daher wird die Bildung des am stärksten toxisch wirkenden Porphyrins verhindert. Es sei schließlich bemerkt, daß bei der Alkalisierung die Kaliumsalze vermieden werden müssen, da sie nach unserer Erfahrung weniger günstig auf die Porphyrinurie wirken, als die Natriumsalze. Schließlich sei noch auf den Versuch einer rascheren Entfernung des Pigmentes durch die Bekämpfung der Oligurie mit Diuretika aufmerksam gemacht. Eine solche Therapie wirkt aber nur selten.

In neuerer Zeit ist man auf die Bedeutung der Vitamine zur Bekämpfung der Porphyrinproduktion aufmerksam geworden. Die guten Erfolge der Spruebehandlung mit Hefe und Hefeextrakten, haben uns veranlaßt, die Verhältnisse der Porphyrinproduktion im Darm bei der Darreichung von Hefe, bzw. des in der Hefe reichlich vorhandenen Vitamins B₂ näher zu untersuchen. Wir konnten uns überzeugen, daß die starke Porphyrinproduktion im Darm oft mit der Darreichung solcher Stoffe rasch zurückgeht. Eine Erweiterung dieser Behandlung auf dem Gebiete der Porphyrin hat in einigen Fällen ausgezeichnet gewirkt. Die Rolle des Vitamin B₂ und C bei der Porphyrinproduktion ist vielleicht, wie einige Versuche uns gezeigt haben, so zu deuten, daß diese Substanzen eine wichtige Rolle bei der Regulation der Zellatmung (lactoflavin-gelbes Atmungsferment WARBURGS, Oxydoreduktion durch Ascorbinsäure) spielen. Bei der Porphyrinintoxikation liegt sehr wahrscheinlich eine Störung anderer Fermente, die mit der Atmungsfunktion eng verbunden sind, vor. (Cytochrom, rotes Atmungsferment WARBURGS usw.), die ihrerseits dem Porphyrin nahe verwandt sind. Es wäre daher nicht ausgeschlossen, daß die genannten Vitamine vikariierend im Atmungsstoffwechsel der Zelle einsetzen können unter entsprechender Entlastung des Porphyrinumsatzes (VANNOTTI, SCHNEIDER, SIEGRIST).

Eine ähnliche, sehr günstige Wirkung auf den Porphyrinstoffwechsel scheint auch das Vitamin PP, die Nicotinsäure, auszuüben. Dieser Stoff ist, wie das Lactoflavin, als Co-Ferment der Dehydrase, an der Regulierung des Zellchemismus, an den die Porphyrine eng gebunden sind, beteiligt. Diese Behandlung scheint ferner berechtigt, wenn man berücksichtigt, daß die Pellagra, die von einem Nicotinsäuremangel charakterisiert wird, auch verschiedene Berührungspunkte mit der Porphyrinkrankheit (Hautphotosensibilisierung, Porphyrinurie usw.) aufweist.

Die kombinierte Verabreichung von den Vitaminen B₁, B₂ und PP, wie sie heute z. B. mit dem Becozym Roche durchführbar ist, scheint einen wesentlichen Fortschritt in der Behandlung der Porphyrin darzustellen.

Bei den Frauen treten die Anfälle meistens mit den Menses zusammen auf; in der Anamnese solcher Kranken findet man oft die Angabe starker Dysmenorrhöe. In diesen Fällen haben wir manchmal gute Besserungen nach der systematischen Verabreichung von Progesteron (Corpus luteum-Extrakte) einige Tage vor dem Auftreten der Menstruation (Lutocyclin Ciba intramuskulär) gesehen.

Welche klinischen Formen der Porphyrinkrankheiten auf die beschriebene Behandlung reagieren und welche nicht, ist heute noch nicht ganz klar. Bei der Erscheinung pathologischer Porphyrinurien sollte eine kausale Behandlung eingeleitet werden. Bei abnorm hoher Porphyrinbildung im Darmtractus sollten hämoglobin- und chlorophyllreiche Speisen vermieden werden. Auch die pathologische Darmflora sollte bekämpft werden (Darmdesinfizierung). Bei Leberschädigungen ist vor allem eine hepatische Behandlung, bei Störungen der Erythropoese eine solche mit Leberextrakten zu versuchen. Im allgemeinen pflegen solche Porphyrinurien sekundärer Herkunft mit der Beseitigung der Ursache rasch zurückzugehen. Ist die Porphyrinurie besonders stark oder der Behandlung besonders resistent, und die Grundkrankheit nicht einfach zu beseitigen, dann sollte zu der speziellen Therapie der Porphyrin übergegangen werden. Diese läßt sich aus dem Gesagten folgendermaßen ableiten:

Alkalitherapie mit hämoglobin- und chlorophyllarmer Diät, Alkalizufuhr in Form von Natriumsalzen, Calciumzufuhr intravenös, begleitet von Leberextrakten und später Übergang in Insulintraubenzuckerbehandlung. Lactoflavin und Nicotinsäure (parenteral und peroral), Hefe oder Hefeextrakte (peroral oder parenteral). (Solche Präparate sind vor kurzem im Handel erschienen). Die Hefe- und Vitamintherapie scheint besonders günstig als Dauerbehandlung zu

sein. (Wir konnten einige Tage nach dem Aussetzen der Hefebehandlung einen schweren Rückfall beobachten bei einer Patientin, die mit dieser Behandlung monatelang beschwerdefrei blieb.)

Gegen die schweren, von Schmerzen begleiteten Erscheinungen der Porphyrie, sollten Barbiturpräparate mit Vorsicht angewendet werden. Am besten wirken die Opiate. Sie begünstigen aber leider die Verstopfung der Porphyriker. Unter allen Umständen ist die Verwendung von Trional, Veronal, oder Sulfonal strengstens zu untersagen. Gegen Krämpfe scheint das Atropin wirkungslos zu sein, dagegen konnten wir bei einigen synthetisch hergestellten Spasmodica (Trasentin, Syntropan usw.) gelegentlich relativ gute Resultate feststellen. Die Wärme wird oft gut ertragen.

Bei der kongenitalen Porphyrie ist eine ähnliche Behandlung zu versuchen. Die Haut muß vor allem gegen Licht geschützt werden. Die Patienten sollen während des stärkeren Schubes im Dunkeln gehalten werden, im allgemeinen ist ratsam, die Haut mit Salben gegen Lichteinwirkung zu schützen.

Bei den schweren Anfällen der akuten Porphyrie ist es ebenfalls angegeben, die Patienten von der Lichteinwirkung fernzuhalten und das besonders, um die lästigen diffusen Reizungen der Haut zu vermeiden, die ab und zu auch bei dieser Porphyriefform zu sehen sind.

Anhang.

Die wichtigsten und gebräuchlichsten Porphyrinbestimmungsmethoden.

Qualitative Koproporphyrinbestimmung. 100 ccm Urin + 2 ccm Eisessig, dazu 100 ccm Äther. Das Gemisch wird im Scheidetrichter längere Zeit geschüttelt (Vorsicht vor Emulsionbildung). Der Urin wird entfernt, der Essigäther mit kleinen Mengen Wasser ausgewaschen, und das Porphyrin wird dann mit etwas 10—20% iger Salzsäure extrahiert. Die Salzsäurelösung ist bei starker Porphyrinvermehrung deutlich rot gefärbt. Sie gibt die typischen Porphyrinstreifen bei der spektroskopischen Untersuchung, oder unter dem U.V.-Licht eine schöne starke, rote Fluorescenz. Diese letztere Methode ist besonders für den Nachweis kleinerer Porphyrinmengen vorzuziehen, da die Lösungen starke Fluorescenzen auch bei ganz schwachen Porphyrinkonzentrationen geben.

Qualitativer Nachweis von Uroporphyrin. Das Uroporphyrin ist in den üblichen Lösungsmitteln unlöslich. Die Extraktion geht folgendermaßen vor sich: Größere Mengen Urin werden mit Eisessig angesäuert. Der sich langsam bildende Niederschlag enthält das Uroporphyrin. Dieses wird nach Entfernung von Koproporphyrin mit der beschriebenen Essigäthermethode durch Salzsäurealkohol in Lösung gebracht.

Qualitativer Nachweis von Proto-, Deutero- und Koproporphyrin nach WILLSTÄTER und STOLL. Die einzelnen ätherlöslichen Porphyrine werden aus ihren ätherischen Lösungen mit Salzsäure verschiedener Konzentration ausgeschüttelt, und zwar wird Koproporphyrin in 0,1% HCl, das Deuteroporphyrin in 0,4%, das Protoporphyrin in 2,0% HCl übergeführt.

Reinigung der extrahierten Porphyrinlösungen (nach H. Fischer). Die Salzsäurelösung wird mit Äther überschichtet und mit festem Na-Acetat, hierauf mit NaOH versetzt, bis die Flüssigkeit essigsauer reagiert. Das Porphyrin geht jetzt beim Schütteln in den Äther über und kann nach Entfernung der Salzsäureschicht wieder in neue HCl übergeführt werden.

Mit dieser Methode, sowie mit chromatographischen Methoden, können die Porphyrine aus dem Stuhl von den verschiedenen Stuhlpigmenten getrennt werden. (Die Vorbehandlung des Stuhles geschieht auch mit der Essigäthermethode).

Literatur.

Zusammenfassende Monographien über Porphyrine.

- BORST, M. u. H. KÖNIGSDÖRFERS Untersuchungen über Porphyrin. Leipzig: Georg Thieme 1936.
 CARRIÉ, C.: Die Porphyrine. Leipzig: Georg Thieme 1936.
 DHÉRE, CH.: ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. II, Teil 3, H. 4, Lief. 420. — DHÉRE, CH.: La fluorescence en biochimie Paris. Presse Universitaire 1937.
 FISCHER, H.: ABDERHALDENS Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, Abt. I, Teil II, S. 169, Lief. 211.
 RICCITELLI, L.: Porfirine e porfirie. Bologna: Cappelli 1936.
 SCHNEIDER, J.: Diss. med. Lausanne 1940. — SIEGRIST, TH.: Diss. med. Lausanne 1940.
 VANNOTTI, A.: Porphyrine und Porphyrinrankheiten. Berlin: Springer 1937. — VANNOTTI, A. u. A. DELACHAUX: Der Eisenstoffwechsel und seine klinische Bedeutung. Basel: Benno Schwabe 1942.
 WALDENSTRÖM, J.: Studien über Porphyrin. Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. 1937.

Einzelne Artikel.

- BARKER, J. and ESTES, J. amer. med. Assoc. 1912, 718. — BRUGSCH, J. TH.: Erg. inn. Med. 51, 86 (1936).
 DUESBERG, R.: Arch. f. exper. Path. 174, 305 (1934). — DOBRINER, K.: J. of biol. Chem. 113, 1 (1936).
 EICHLER, P.: Z. Neur. 141, 363 (1932).
 FISCHER, H.: (1) Erg. Physiol. 15, 791 (1916). — (2) Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1933, 7. — FINK, H. u. W. HOEBÜRGER: Hoppe-Seylers Z. 202, 8 (1931).
 GELMANN, I.: Münch. med. Wschr. 1929 I, 532. — GOTTRON, H. u. F. ELLINGER: Arch. f. Dermat. 164, 11 (1931). — GROTEPASS, W.: Hoppe-Seylers Z. 205, 193 (1932). — GÜNTHER, H.: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. 105, 88 (1912); 134, 257 (1920). — (2) Erg. Path. 20, 608 (1922).
 HAUROWITZ, F.: Arch. Verdgskrkh. 50, 33 (1931). — HAUSMANN, W. u. J. ARZT: Strahlenther. 11, 444 (1920). — HJLMANS v. D. BERGH, W. GROTEPASS u. F. E. REVERS: Klin. Wschr. 1932 II, 1534.
 JONG, DE C.: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1934, 1098.
 KÄMMERER, H.: (1) Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1933, 28. — (2) Klin. Wschr. 1930, 1658. — KLEE: Münch. med. Wschr. 1923 II, 1376. — KRATZENSTEIN, E.: Klin. Wschr. 1934 II, 1651.
 LAGEDER, K.: Arch. Verdgskrkh. 56, 237 (1934). — LORENTE, L. u. H. SCHOLDERER: Arch. Verdgskrkh. 59, 188 (1936). — LÜTHY: Schweiz. med. Wschr. 1933 I, 1149
 MARCOZZI: Arch. ital. Dermat. 4 (1929). — MASON and R. FERNHAM: Arch. int. Med. 47, 467 (1931). — MAUGERI, S.: Riforma med. 1936, 919. — MELKERSON, E.: Acta med. scand. (Stockh.) 66, 227 (1927). — MERTENS, E.: Hoppe-Seylers Z. 238 (1936). — MEYER-BETZ, F.: Dtsch. Arch. klin. Med. 101, 85 (1927). — MICHELL, F. e G. DOMINICI: (1) Minerva med. 1930, 469, 505. — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. 171, 154 (1931).
 SACHS, P.: Klin. Wschr. 1931 II, 1123. — SCHREUS u. C. CARRIÉ: Klin. Wschr. 1933 II, 745. — SCHREUS, H. TH.: Klin. Wschr. 1934 I, 121 u. 334. — SCHUMM, O.: Hoppe-Seylers Z. 133, 308 (1924); 141, 153 (1924). — SEGGER, K.: Fol. haemat. (Lpz.) 52, 250 (1934). — SNAPPER, J.: Arch. Verdgskrkh. 25, 230 (1923).
 THIEL, W.: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1933, 81.
 VANNOTTI, A.: (1) Z. exper. Med. 97, 377 (1935). — (2) Erg. inn. Med. 49, 337 (1935). — (3) Dtsch. Arch. klin. Med. 178, 610 (1936). — (4) Helvet. med. Acta 3, 663 (1936); 6 (1939). — VIGLIANI, E.: Rass. med. appl. Lavoro 5 (1934).
 WALDENSTRÖM, J.: (1) Acta med. scand. (Stockh.) 73, 281 (1934). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. 178, 38 (1935). — WATSON, C. J.: J. clin. Invest. 14, 110, 116 (1935). — WEISS, H.: Dtsch. Arch. klin. Med. 149, 255 (1925).
 ZEILE, K.: Erg. Physiol. 35, 498 (1933).

Ernährungsstörungen

(Avitaminosen, Unterernährung und Überernährung).

Ernährung als Heilfaktor.

Von
M. BÜRGER-Leipzig.

Mit 36 Abbildungen.

A. Nährstoffe und Nahrungsbedarf.

Aufgabe der Nährstoffe.

Die Nährstoffe haben im allgemeinen drei Aufgaben zu erfüllen: Sie haben *erstens* das Material für den Aufbau bzw. Wiederaufbau des Organismus zu liefern. Sie haben *zweitens* Ersatz zu schaffen für die im Betriebsstoffwechsel zugrunde gegangenen und ausgeschiedenen Substanzen. Sie haben *drittens* dynamische bzw. energetische Aufgaben zu erfüllen.

Es ist ohne weiteres verständlich, daß der *Baustoffwechsel* des wachsenden Organismus an die Ernährung sowohl in quantitativer als in qualitativer Hinsicht andere Anforderungen stellt als der *Betriebsstoffwechsel* des ausgewachsenen Individuums. Die Lehre von der Ernährung des heranwachsenden Kindes ist eines der Hauptgebiete der Pädiatrie. Damit ist aber das Gebiet des Baustoffwechsels durchaus nicht erschöpft, auch die Ernährung der schwangeren Frau stellt Anforderungen an den Baustoffwechsel. Ihr hat besonders die SCHRÖDERSche Schule in Leipzig neuerdings ihre besondere Aufmerksamkeit gewidmet.

In der Klinik wird häufig die Tatsache, daß auch der Erwachsene nach konsumierenden Erkrankungen beim Wiederaufbau des Organismus mit seiner Nahrung den Baustoffwechsel zu bestreiten hat, zu wenig beachtet.

Daß im *Betriebe* des lebendigen Organismus dauernd Verluste entstehen, die ersetzt werden müssen, ist bekannt. Hierher gehören nämlich nicht nur die Verluste an Haut, Haaren und Nägeln, sondern auch die nicht unbeträchtlichen Verluste durch Mauserung der Darmepithelien und durch die Sekrete der großen Verdauungsdrüsen: Speichel, Galle, Pankreassaft. Auch durch den Schweiß entstehen Verluste, z. B. Milchsäure, Kochsalz usw.

Die *dynamische* Bedeutung der Nährstoffe erhellt daraus, daß die Stoffwechselforgänge Verbrennungen darstellen, bei denen Energie für die Zwecke des Organismus verfügbar werden. Unter Verbrennungen sind Oxydationen, d. h. Eintritt von Sauerstoff in die einzelnen intermediären Stoffwechsel auftretenden Verbindungen, entstanden. Die Verbrennungen liefern die Energie für die Wärmebildung und die motorischen und sekretorischen Leistungen des Organismus. Große Wärmeverluste und gesteigerte Arbeit erfordern entsprechend größere Nahrungsmengen. Diese Erkenntnis verdanken wir J. LIEBIG, welcher dieselbe folgendermaßen formulierte:

„In dem tierischen Körper erkennen wir als die letzte Ursache aller Kräfteerzeugung nur eine, und diese ist die Wechselwirkung, welche die Bestandteile der Speisen und der Sauerstoff der Luft aufeinander ausüben . . .“ „Stoffwechsel, mechanische Kraftäußerung und Sauerstoffaufnahme stehen im Tierkörper in so enger Beziehung zueinander, daß man die Quantität von Bewegung, die Menge des umgesetzten belebten Stoffes in einerlei Verhältnis setzen kann mit einer gewissen Menge des von dem Tier in einer gegebenen Zeit aufgenommenen und verbrauchten Sauerstoffs.“

LAVOISIER hat durch seinen bekannten Calorimeterversuch nachgewiesen, daß die von einem Meerschweinchen abgegebene Wärmemenge der Bildungswärme von CO_2 und H_2O aus C- und H-reichen organischen Verbindungen entspricht. LIEBIG forderte bereits die Untersuchung aller Umsetzungen der mit der Nahrung aufgenommenen Substanzen bis zu den Ausscheidungsprodukten. Als Endprodukte dieses Wechsels der Stoffe erscheinen CO_2 und H_2O . Die stickstoffhaltigen Bestandteile der Nahrung geben Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin usw., die zum größten Teil durch die Niere zu einem Bruchteil auch durch die Haut ausgeschieden werden. LIEBIG lehrte bereits, daß die Harnstickstoffmenge als Maß für die Beteiligung der stickstoffhaltigen Nahrungsbestandteile am Verbrennungsprozeß zu gelten habe, und hat somit als Bahnbrecher der modernen Ernährungslehre zu gelten. Seitdem ROBERT MAYER den Satz von der Erhaltung der Energie auch auf die Vorgänge im lebenden Organismus zur Anwendung brachte, indem er feststellte: „Der Oxydationsprozeß ist die physikalische Bedingung der mechanischen Arbeitsfähigkeit des Organismus“, hat in der Ernährungslehre die energetische Betrachtungsweise lange Zeit im Vordergrund gestanden. Sie ist zwar durch RUBNERS klassisches Werk: „Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung“ zu einem gewissen Abschluß gebracht worden, hat aber bis in die letzten Dezennien die Literatur über die Ernährungswissenschaft beherrscht. Seitdem haben wir gelernt, daß der Organismus außer Eiweiß, Fett und Kohlehydraten noch einer Reihe akzessorischer Nährstoffe bedarf, um auf die Dauer gesund zu bleiben. Die akzessorischen Nährstoffe, fälschlicherweise Vitamine genannt, sind bisher nur zum Teil bekannt. Auch die Minimummengen, welche dem Körper zur Verfügung stehen müssen, sind noch strittig. Außer den genannten Nährstoffen bedarf der Körper auch der Mineralien. Neuerdings haben unter ihnen die *Spurenelemente* eine biologische Bedeutung gewonnen, deren Umfang noch gar nicht abzusehen ist. Schließlich ist zu erwähnen, daß auch das Wasser einen notwendigen Ergänzungsstoff unserer Nahrung darstellt. Die quantitative Betrachtungsweise des Ernährungsproblems ist durch die qualitative in entscheidenden Punkten erweitert. Noch in einer anderen Richtung ist die rein quantitative Betrachtungsweise in jüngster Zeit ergänzt worden. Man hat sich gefragt, ob bei körperlichen Höchstleistungen lediglich der Brennwert der Nahrung oder auch ihre qualitative Zusammensetzung von Bedeutung sei. Diese Erörterungen über Ernährung und Leistungssport sind von WIEBEL erstmalig zusammenfassend bearbeitet worden.

Der Nahrungs- und Energiebedarf.

Von RUBNER ist in Bestätigung der These von ROBERT MAYER der rechnerische Nachweis erbracht worden, daß das Gesetz von der Erhaltung der Energie auch für den menschlichen Körper Geltung hat. Der Nahrungsbedarf des Menschen wird um solche Rechnungen durchzuführen, zweckmäßigerweise nach Wärmeinheiten angegeben. Als Maß dient die Kilogrammcallee, das ist diejenige Wärmemenge, welche nötig ist, um ein Liter Wasser von $14\frac{1}{2}^\circ$ auf 15° zu erwärmen. Das mechanische Wärmeäquivalent für eine Calorie sind 427 Meterkilogramm (mkg). Der Nahrungsbedarf ist abhängig von der zu leistenden Muskelarbeit. Er schwankt zwischen 50 Calorien pro Körperkilo bei schwerer

körperlicher Arbeit und etwa 28 Calorien bei Bettruhe. Er sinkt im Schlafe unter Ausschluß aller körperlicher Bewegungen auf noch niedrigere Werte herunter. Von BECKER und HAMALAINEN ist der tatsächliche Energieumsatz errechnet worden, welcher bei Angehörigen verschiedener Berufe für einen *achtstündigen* Arbeitstag gefunden wurde (Tabelle 1).

Der Grundumsatz.

Alle Berechnungen und Überlegungen hinsichtlich des Nahrungsbedarfs haben ihren Ausgangspunkt im sog. *Grundumsatz*. Darunter wird der Energiebedarf eines vollständig nüchternen, ruhenden Organismus verstanden. Der *Grundumsatz*, auch *Ruheumsatz* oder *Erhaltungsumsatz* genannt, ist von der Körpergröße, dem Gewicht, dem Alter und Geschlecht des Individuums abhängig. Da die Verbrennungen im wesentlichen in der Muskulatur und den großen Drüsen nicht aber dem Knochensystem, den Fettdepots oder der Lunge sich abspielen, hängt die Größe des Ruheumsatzes weniger vom Körpergewicht als von der „Menge der plastischen Bestandteile“ (LIEBIG) des Organismus ab. Die Relation der großen Körpergewichtskonstituenten: Muskel-, Fett- und Knochenmasse, ist für das Ausmaß der Verbrennungsprozesse des ruhenden Menschen bestimmend. Der muskelstarke Mann hat daher unter sonst gleichen Verhältnissen einen höheren Ruheumsatz als die fettreichere Frau. Auf der Höhe seiner Muskelentwicklung im Alter von 20—40 Jahren ist der Ruheumsatz des Mannes höher als der des „knochigen“ Greises. Man hat daher statt den Umsatz auf das Körpergewicht zu beziehen, als bessere Berechnungsgrundlage die *Körperoberfläche* gewählt, nachdem RUBNER als erster gezeigt hatte, daß beim Säugetier und Menschen die Wärmeproduktion unter den Bedingungen des Grundumsatzes nur wenig von 1000 Calorien pro qm Oberfläche abweicht. Zur einfachen Berechnung der Körperoberfläche aus Größe und Gewicht diene das nebenstehende Nomogramm (Abb. 1).

Tabelle 1.

Berufsart	Gesamtumsatz in Calorien
Schneider	2400—2700
Buchbinder	2700
Schuhmacher	2800
Metallarbeiter	3100—3200
Maler	3200—3300
Schreiner	3200—3300
Steinhauer	4300—4700
Holzhauer	5000—5400

dem Gewicht, dem Alter und Geschlecht des Individuums abhängig. Da die Verbrennungen im wesentlichen in der Muskulatur und den großen Drüsen nicht aber dem Knochensystem, den Fettdepots oder der Lunge sich abspielen, hängt die Größe des Ruheumsatzes weniger vom Körpergewicht als von der „Menge der plastischen Bestandteile“ (LIEBIG) des Organismus ab.

Die Relation der großen Körpergewichtskonstituenten: Muskel-, Fett- und Knochenmasse, ist für das Ausmaß der Verbrennungsprozesse des ruhenden Menschen bestimmend. Der muskelstarke Mann hat daher unter sonst gleichen Verhältnissen einen höheren Ruheumsatz als die fettreichere Frau. Auf der Höhe seiner Muskelentwicklung im Alter von 20—40 Jahren ist der Ruheumsatz des Mannes höher als der des „knochigen“ Greises. Man hat daher statt den Umsatz auf das Körpergewicht zu beziehen, als bessere Berechnungsgrundlage die *Körperoberfläche* gewählt, nachdem RUBNER als erster gezeigt hatte, daß beim Säugetier und Menschen die Wärmeproduktion unter den Bedingungen des Grundumsatzes nur wenig von 1000 Calorien pro qm Oberfläche abweicht. Zur einfachen Berechnung der Körperoberfläche aus Größe und Gewicht diene das nebenstehende Nomogramm (Abb. 1).

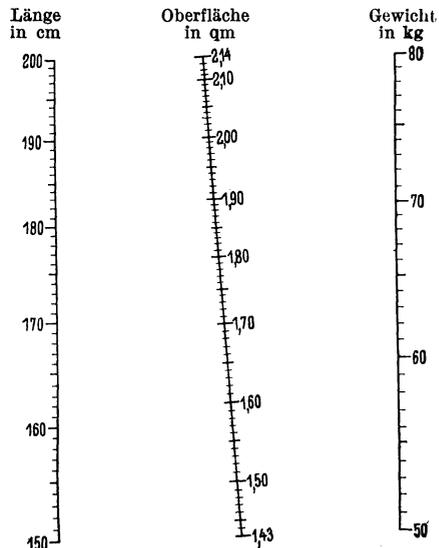


Abb. 1. „Nomogramm“ oder „Leiter“ zur bequemen Ermittlung der Körperoberfläche (mittlere Leiter) aus der Körpergröße (linke Leiter) und dem Körpergewicht (rechte Leiter). Man verbindet den Wert der jeweils vorliegenden Körpergröße mit jenem des Körpergewichtes durch ein Lineal und liest den auf der mittleren Leiter anliegenden Wert der Körperoberfläche ab.

BOOTHBY, BERKSON und DUNN haben die Sollwerte für die Wärmebildung pro qm und Stunde bestimmt und in folgender Tabelle 2 wiedergegeben. Man erkennt daraus, daß diese Werte bereits vom 20. Lebensjahr ab allmählich fallen, und daß die Männer durchweg einen höheren Umsatz haben als die Frauen. Bemerkenswerterweise sind diese Unterschiede schon vor der Pubertät deutlich.

Der Energiebedarf kann ermittelt werden: Erstens durch die *direkte Calorimetrie*, welche die von einem Organismus abgegebene Wärmemenge in dazu

Tabelle 2. Sollwerte für die Wärmebildung pro qm und Stunde nach BOOTHBY, BERKSON und DUNN.

Männer				Frauen			
Alter in Jahren	Cal./qm/Std.						
6	53,00	18 ^{1/2}	42,70	6	50,62	15	40,10
7	52,45	19	42,32	6 ^{1/2}	50,23	15 ^{1/2}	39,40
8	51,78	19 ^{1/2}	42,00	7	49,12	16	38,85
8 ^{1/2}	51,20	20—21	41,43	7 ^{1/2}	47,84	16 ^{1/2}	38,30
9	50,54	22—23	40,82	8	47,00	17	37,82
9 ^{1/2}	49,42	24—27	40,24	8 ^{1/2}	46,50	17 ^{1/2}	37,40
10	48,50	28—29	39,81	9—10	45,90	18—19	36,74
10 ^{1/2}	47,71	30—34	39,34	11	45,26	20—24	36,18
11	47,18	35—39	38,68	11 ^{1/2}	44,80	25—44	35,70
12	46,75	40—44	38,00	12	44,28	45—49	34,94
13—15	46,35	45—49	37,37	12 ^{1/2}	43,58	50—54	33,96
16	45,72	50—54	36,73	13	42,90	55—59	33,18
16 ^{1/2}	45,30	55—59	36,10	13 ^{1/2}	42,10	60—64	32,61
17	44,80	60—64	35,48	14	41,45	65—69	32,30
17 ^{1/2}	44,03	65—69	34,80	14 ^{1/2}	40,74		
18	43,25						

geeigneten großen Calorimetern bestimmt. Gleichzeitig wird der Brennwert der Nahrung in der BERTHELOTSchen Bombe unter Abzug des Brennwertes von Harn und Kot festgelegt. Neben dem Ruheumsatz wird dabei die *Erhaltungskost* festgestellt, worunter man diejenige Calorienmenge versteht, die in einer Nahrung enthalten ist und deren Verbrennung sämtliche Ausgaben an Wärme und Arbeit bei gleichbleibendem Körpergewicht deckt. Zweitens kommt der Energieumsatz in der Menge des Sauerstoffs, die bei den Verbrennungen verbraucht wird, und in der Menge des Kohlendioxyds, die bei ihnen entsteht, zum Ausdruck. Hierauf beruht die zweite Methode der Feststellung des Energiebedarfs nämlich die der *indirekten* Calorimetrie. Die Tatsache, daß Sauerstoff im intermediären Stoffwechsel verbraucht wird, läßt sich schon daraus folgern, daß die mit 20% Sauerstoff in die Lungen eintretende Luft dieselbe mit rund 16% O₂ wieder verläßt. Die Oxydationen schreiten bis zur Bildung von Kohlensäure und Wasser vorwärts, was wiederum aus der Zunahme der Kohlensäure der Einatemungsluft von 0,03% auf 4,3% in der Ausatemungsluft erkenntlich ist. Für die Berechnung des Energiebedarfs bei der *indirekten Calorimetrie* ist der sog. *respiratorische Quotient* von großer Bedeutung. Darunter versteht man das Verhältnis von Kohlensäureausscheidung zur Sauerstoffaufnahme. Dieses Verhältnis ändert sich je nach der Art der in die Verbrennung eintretenden Substanzen. Es läßt sich durch direkte Bestimmung oder Berechnung leicht nachweisen, wieviel Sauerstoff eine jede Substanz, die als Nahrungsmittel dient, verbraucht, um zu Kohlensäure und Wasser verbrannt zu werden.

Tabelle 3 (nach LEHNARTZ).

Es verbrennt	Sauerstoffverbrauch ccm	Kohlensäurebildung ccm	R. Q.	Wärmebildung in Cal.	Cal. für	
					1 Liter O ₂	1 Liter CO ₂
Eiweiß . .	966,3	773,9	0,801	4,316	4,485	5,567
Fett . . .	2019,3	1427,3	0,707	9,461	4,686	6,629
Stärke . .	828,8	828,8	1,000	4,182	5,047	5,047

Es ist klar, daß sauerstoffreiche Substanzen einen anderen respiratorischen Quotienten haben als sauerstoffarme. So werden bei der Verbrennung von Fett bis zu CO₂ und H₂O 280% O₂, bei derjenigen von Eiweiß 178% O₂, bei

derjenigen von Kohlehydraten 96,97% O₂ der Substanz verbraucht. Die nebenstehende Tabelle 3 zeigt den Sauerstoffverbrauch und die Kohlensäurebildung bei der Verbrennung von je 1 g Fett, Eiweiß oder Kohlehydrate. Gleichzeitig ist der sich daraus ergebende respiratorische Quotient eingetragen. Dieser unterrichtet uns über die Beteiligung der einzelnen Nährstoffe an der Gesamtzersetzung. Für genauere Bestimmungen dient als wichtiges Hilfsdatum der indirekten Calorimetrie die Menge des im Harn ausgeschiedenen Stickstoffs. Aus ihr wird die Größe der Eiweißzersetzung im Körper berechnet. Von dem Gesamtsauerstoffverbrauch und der gesamten Kohlensäureproduktion müssen die auf die Eiweißzersetzung entfallenden Mengen von O₂ und CO₂ abgezogen werden. Jetzt erhält man den respiratorischen Quotienten für die Verbrennung der nicht eiweißartigen Substanzen. Nach Abzug der bei der Eiweißoxydation verbrauchten Mengen von O₂ und produzierter CO₂ ist der *calorische Wert des Sauerstoffs* bzw. der Kohlensäure für die Fett- und Kohlehydratverbrennung in einfacher Weise bestimmt. Für klinische Zwecke sehen wir von der Stickstoffbestimmung im Harn, aus welcher die Größe des Eiweißumsatzes berechnet wird, ab, da sie nur 15% des Gesamtumsatzes ausmacht.

Der *calorische Energiegehalt* eines Nährstoffs kann nur dann vollkommen ausgenutzt werden, wenn er nach seiner Resorption im Organismus ganz verbrennt. Bei Fetten und Kohlehydraten geht die

Verbrennung bis zu Kohlensäure und Wasser. Die Stoffwechselendprodukte des Eiweißes dagegen haben selbst noch einen geringen Brennwert, den man von dem in der calorimetrischen Bombe ermittelten abziehen muß, um den physiologischen *Nutzeffekt* zu errechnen. Vorstehende kleine Tabelle ermöglicht den Vergleich zwischen physikalischer Verbrennungswärme und dem physiologischen Nutzwert der Fette, Kohlehydrate und des Eiweißes.

Tabelle 4.

1 g	Physikalische Verbrennungswärme Cal.	„Nutzwert“
Fette	9,5	9,4
Kohlehydrate . .	4,2	4,1
Eiweiß	5,7	4,1

Die isodyname Vertretung der Nahrungsstoffe.

Die einzelnen Nahrungsstoffe, also Eiweiß, Fette und Kohlehydrate, können sich nach Maßgabe ihres Brennwertgehaltes einander vertreten. Danach wären 1 g Fett mit 2,27 g Eiweiß oder Kohlehydrat hinsichtlich ihres Energiegehaltes gleichwertig. Dieses von RUBNER gefundene Gesetz der isodynamen Vertretung der Nahrungsstoffe hat aber nur mit einer gewissen Beschränkung Gültigkeit. Erstens weiß man, daß bei reiner Kohlehydratfettnahrung im Harn dauernd Stickstoff verlorenght, das aus dem im Körper zersetzten Eiweiß kommt. Dieses *Minimum von Eiweiß* muß in der Nahrung vorhanden sein, um die Abnutzungsquote zu decken. Wie hoch das Eiweißminimum beim Menschen liegt, soll später erörtert werden. Zweitens weiß man durch neuere Untersuchungen von CHRISTENSEN und HANSEN, daß bei extrem fettreicher Ernährung und maximaler körperlicher Beanspruchung die Leistungsfähigkeit 2—3mal geringer war als bei kohlehydratreicher Ernährung. Die Ursache für die Minderleistung bei einseitiger Fetternährung liegt wahrscheinlich in dem Auftreten sehr niedriger Blutzuckerwerte und in der Bildung von Acetonkörpern.

Die spezifisch-dynamische Wirkung der Nahrung.

Hat man bei einem ruhenden nüchternen Menschen den Grundumsatz festgestellt und wiederholt diese Feststellung *nach Nahrungsaufnahme*, so zeigt

sich sofort eine Steigerung des Stoffumsatzes. Das Ausmaß dieser Steigerung ist je nach der Art der Nahrung sehr verschieden. Sie beträgt bei der Zufuhr von Fett $2\frac{1}{2}\%$ der Verbrennungswärme desselben, bei Zufuhr von Stärke etwa 9% und nach Zufuhr von Eiweißkörpern 17%. RUBNER bezeichnet diesen Einfluß der Nährstoffe auf den Stoffwechsel als *spezifisch-dynamische Wirkung* derselben. Als Ursache für die Steigerung des Umsatzes nach Nahrungszufuhr ist zunächst die Verdauungsarbeit angeschuldigt worden. Um diese Tatsache zu sichern, haben ZUNTZ und v. MEHRING die Nahrungsstoffe unter Umgehung des Magen-Darmkanals direkt ins Blut injiziert, und dabei keine Änderung der Sauerstoffaufnahme finden können. BÜRGER dagegen konnte in Untersuchungen am Hunde, denen er Dextrose und Lävulose intravenös injizierte unter Erhöhung des respiratorischen Quotienten eine erhebliche Steigerung der Verbrennungen feststellen, was zum Teil vielleicht durch die Steigerung der Nierenarbeit — den diuretischen Effekt — erklärt werden muß. Man kommt auf diese Weise der Lösung des Problems der spezifisch dynamischen Nahrungswirkung nicht näher. Daß die Eingabe *unverbrennlicher* Abfuhrmittel in den Magen-Darmkanal einen Anstieg des Sauerstoffverbrauchs bedingt, ist erklärlich. Wir wissen heute, daß durch solche Abfuhrmittel nicht nur die motorischen, sondern auch die sekretorischen Leistungen, z. B. auch die Lipoidsekretion der Darmepithelien gesteigert werden. Sehr eingehend hat RUBNER selbst die Ursachen der von ihm sog. spezifisch-dynamischen Wirkung der Nahrungsmittel studiert. Er lehnt die Bedeutung der vermehrten Verdauungsarbeit für die Stoffwechselsteigerung ab und kommt zu der Auffassung, daß die spezifisch-dynamische Wirkung aus dem Freiwerden von Spaltungswärme zu erklären sei. Nach der Desaminierung der Aminosäuren soll der verbleibende stickstofffreie Rest des Eiweißes *unter Wärmeabgabe* in Kohlehydrate umgewandelt werden. Auch F. v. MÜLLER vermutet in der inneren Arbeit der intermediären Verwendung der Nahrungsstoffe die eigentliche Ursache ihrer spezifisch-dynamischen Wirkung.

Besondere Verhältnisse liegen bei der Überernährung vor. Hier hat sich gezeigt, daß die Größe der dynamischen Wirkung der Nahrung sich gegenüber der Norm mit wechselndem Ernährungszustand ändert. Ein Versuch von RUBNER, der in nachstehender Tabelle 5 wiedergegeben ist, zeigt, daß die gleiche Nahrung bezogen auf die Einheit des Gewichts am 6. Tage eine um etwa 20% größere Steigerung hervorgerufen hat wie zu Anfang.

Tabelle 5. Versuch von RUBNER: 7.—23. Februar 1883.

Nummer	Zufuhr	N im Harn	N im Kot	Summe beider	C in der Respiration	C im Harn	C im Kot	Gesamt- C-Aus- scheidung	Eiweiß-C abgezogen	Temperatur in °C	Ventilation	Körper- gewicht
1	—	1,26	0,05	1,31	25,37	0,94	0,57	26,88	22,58	16,5	68000	5,94
2	—	1,47	0,05	1,52	22,81	1,10	0,57	24,48	19,50	16,8	70000	5,82
3	500 g Fleisch, 50 g Wasser	12,85	0,20	13,05	30,76	7,64	1,43	39,83	+ 2,97	17,9	69000	5,86
4	desgl.	14,00	0,20	14,20	32,91	8,54	1,43	42,88	+ 3,70	17,3	74000	6,00
5	„	14,50	0,20	14,70	36,28	8,84	1,43	46,59	+ 1,62	17,9	70000	6,04
6	„	14,60	0,20	14,80	35,67	8,91	1,43	46,01	+ 2,53	18,1	60000	6,15
7	„	15,88	0,20	16,08	37,17	9,69	1,43	48,29	+ 4,45	17,6	69000	6,21
15	„	16,60	0,20	16,80	39,23	10,13	1,43	50,79	+ 4,31	16,3	71000	6,22
16	Hunger	3,65	0,05	3,70	30,32	2,74	0,57	33,63	21,49	18,4	73000	6,15
17	„	2,59	0,05	2,64	25,79	2,14	0,57	28,50	19,84	19,2	70000	5,98

500 g Fleisch, welche nach 2 Hungertagen gereicht wurden, waren zunächst für das Tier eine überschüssige Kost von erheblichem Umfang. Von Tag zu

Tag nahm der Ansatz merklich ab, der Energieumsatz im gleichen Maße zu, so daß zu Ende der Reihe ein N-Gleichgewicht bestand (Einnahme 17,0 g N, Ausgabe 16,8). Die an den Fütterungstagen fortlaufend anwachsende Wärmebildung kann — so betont RUBNER — durch den im Gewichtszuwachs sich ausdrückenden Massengewinn nicht erklärt werden, da ja eine Reduktion des Energieumsatzes auf die Körpergewichtseinheit immer noch ein Steigen der Wärmebildung verrät. Diese Art der Mehrung der Wärmebildung wird von RUBNER als *sekundäre Wärmesteigerung* bezeichnet. Wie sich die dynamische Wirkung bei der Auffütterung eines unterernährten Organismus in den verschiedenen Stadien der Rekonvaleszenz verhält, zeigt nebenstehender Versuch aus der Arbeit von GRAFE und KOCH. Die Autoren ließen die gleiche Nahrung, welche 15—17 g N und etwa 2560 Calorien enthielt, in den verschiedenen Stadien der Überernährung rasch hintereinander verzehren. Zu Beginn der Auffütterung fiel die Steigerung der Verbrennungen ganz außerordentlich groß aus (s. Stab 13). Dann sanken die Werte rasch auf die Norm ab und nun begann bei weiter ansteigendem Gewicht ein gewaltiger Anstieg der dynamischen Wirkung (von 9,8 auf 32% des Caloriengehalts der Nahrung). GRAFE berechnet aus seinem Versuch, daß schließlich von einer Nahrung, die das Doppelte des Nüchternbedarfs enthalten hätte, 63% zur Mehrung des Umsatzes beigetragen hätte und nur 37% zum Ansatz gekommen wären (Stab 13). Diese und viele Beobachtungen anderer Autoren lehren, daß bei überreichlicher Kost die dynamische Wirkung keine Konstante ist, sondern mit zunehmendem Gewicht bis zu Werten, die dem Vierfachen der Norm entsprechen, ansteigen kann. Diese wichtige Tatsache wird als *Luxuskonsumption* bezeichnet.

Tabelle 6. Einfluß der gleichen Nahrungszufuhr in verschiedenen Stadien der Überernährung. (Versuche an Mül. von GRAFE und KOCH.)

Versuchs-Nr.	Nr. des Versuchsprotokolls	Datum 1911	Körpergewicht in kg	Nahrung	Brutto-Caloriengehalt in Cal.	Calorien pro kg	N-Gehalt der Nahrung in g	Calorienproduktion in 10 Versuchsstunden in Cal.	Zunahme gegenüber den Nüchternwerten in Cal.	Steigerung gegenüber den Nüchternwerten in %	Steigerung der Wärmeproduktion in % des Caloriengehaltes der Nahrung	Berechnung wieviel % jeweils von einer Nahrung verbrannt wird, die 200 % des Nüchternbedarfs enthält
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
1	152	19.5.	40,0	30g Reis (trocken), 200 g kond. Milch, 250g Bouillon, 50g Fleisch, 1 l Wasser	etwa 1180	29,6	11,591	568,7	284,0	+ 26,3	24	—
2	154	1.6.	44,2	100g Reis (trock.), 140 g kond. Milch, 50g Zwieback, 50g Himbeersaft, 250 g Bouillon, 100 g Butter, 1 l Wasser	2560	57,6	17,197	800,2	772,4	+ 67	30	160
3	158	16.6.	50,5	desgl.	2560	50,6	16,739	743,0	250,4	+ 16,3	9,8	119,6
4	162	26.6.	56,1	„	2560	45,6	17,367	957,2	518,1	+ 29	20,2	140,5
5	166	8.7.	60,0	„	2560	42,6	15,172	1152	811,3	+ 42	32	163

Die starke Anregung des Stoffwechsels, die in der Luxuskonsumption ihren Ausdruck findet, verhütet schließlich trotz ausgesprochener Überernährung eine weitere Steigerung des Körpergewichts. Hierbei soll die Schilddrüse eine wichtige Rolle spielen. Wird beim Tier die Schilddrüse extirpiert, so bleibt

die Luxuskonsumption aus. Die Ursachen der primären spezifisch-dynamischen Wirkung der Nahrung müssen wohl in der Aminogruppe des Eiweißes gesucht werden. Diese Auffassung fußt auf der Tatsache, daß die Größe der spezifisch-dynamischen Wirkung nicht dem *Caloriengehalte* der zugeführten Nahrung, sondern dem Stickstoffgehalt entsprechend ansteigt. Eine wesentliche Stütze für diese Auffassung liefert die Beobachtung von Stoffwechseleerhöhungen nach Zufuhr von anorganischen Ammoniumsalzen. GRAFE glaubt, daß der freiwerdende NH_2 eine oxydative Reizwirkung im intermediären Stoffwechsel entfaltet, der sich in einer Steigerung der Verbrennungen äußert. Um für klinische Zwecke ein einfacheres Maß der spezifisch-dynamischen Wirkung zu gewinnen, habe ich in Versuchen, die RADERMACHER und SIEDE und TIETZE durchführten, statt der Probemahlzeit 0,227 g Glykokoll pro Körperkilo geben lassen.

Tabelle 7. Verlauf der spezifisch-dynamischen Wirkung bei Innersekretorisch-Normalen nach Zufuhr von 0,227 g Glykokoll pro Körperkilo.

Name	Alter Jahre	Geschlecht	Diagnose, Zustand nach	Grundumsatz			Spezifisch-dynamische Wirkung			
				Sollwert	Istwert	Abweichung v. Sollwert %	Höchster Wert %	Höchster Wert nach Belastung Stunden	Endwert %	Endwert nach Belastung Stunden
L.	25	männl.	Gastritis	1725	1745	+ 1	+ 11,3	2	+ 8,6	4
W.	36	„	Ulcus ventr.	1403	1458	+ 3,8	+ 16,8	1/2	+ 1,7	4
E.	17	weibl.	Gastritis	1043	1035	- 0	+ 21,3	1/2	+ 0,2	4
H.	45	männl.	Ulcus ventr.	1499	1559	+ 4	+ 20,1	3	+ 8,9	5
M.	28	„	Oxyuriasis	1765	1819	+ 3,1	+ 26,7	1	+ 8,4	3
Schm.	27	weibl.	Veg. Neurose	1241	1344	+ 8,3	+ 11,6	3	+ 2,6	4
B.	23	„	Veg. Neurose	1269	1214	- 4,3	+ 20,6	3	+ 14,4	4
D.	16	„	Funkt. Beschwerden	1312	1303	- 1	+ 23,1	1	+ 0	5
Wä.	35	männl.	Neurasthenie	1898	1704	- 10	+ 11,1	1/2	+ 0,8	5
Wa.	16	weibl.	Ulcus duodeni	1342	1156	- 13,8	+ 21,4	1	+ 0	4
Z.	35	„	Funkt. Beschwerden	1204	1217	+ 1,1	+ 14,2	1/2	± 0	4
Schn.	30	männl.	Ulcus ventr.	1666	1519	- 8,8	+ 18,7	1	+ 7,8	2
W.	33	„	Ulcus ventr.	1405	1627	+ 15,7	+ 18,8	1/2	+ 8,4	2
Sch.	44	„	Ulcus ventr.	1452	1348	- 7,2	+ 22,1	1	+ 1,1	2
M.	39	„	Ulcus duodeni	1479	1482	+ 0	+ 33,2	1	- 2,3	3
L.	39	„	Ulcus duodeni	1544	1455	- 5,8	+ 23,7	1/2	- 0	3
St.	37	„	Ulcus ventr.	1685	1601	- 5	+ 30,6	1	+ 5,5	3
M.	34	„	Ulcus ventr.	1555	1550	- 0	+ 18,9	1	+ 12,8	3
E.	54	„	Ulcus ventr.	1422	1486	+ 4,5	+ 20,2	1	- 0,1	3
J.	53	„	Ulcus duodeni	1486	1546	+ 4,2	+ 22,9	1/2	+ 1,4	3
B.	34	„	Ulcus duodeni	1682	1647	- 2,2	+ 10,5	3	+ 10,5	3
Th. ¹	22	weibl.	Gesund	1245	1193	- 4,1	+ 13,9	1	+ 0	4 ^{3/4}
B. ¹	42	„	Gesund	1439	1506	+ 5,3	+ 8,3	2	+ 0,5	4
R. ¹	27	männl.	Gesund	1589	1538	- 3,2	+ 13,8	1	+ 2,7	3 ^{1/2}
H. ¹	36	weibl.	Gesund	1339	1339	± 0	+ 16,7	1	+ 9,4	3 ^{3/4}

¹ Untersuchungen von RADERMACHER (Apparatur KNIPPING).

Die Tabelle 7 läßt erkennen, daß der Umsatz beim gesunden nüchternen Menschen nach Eingabe von 0,227 g Glykokoll im Mittel um 18% ansteigt. Die Wirkung der einzelnen Aminosäuren auf den Stoffwechsel ist von GRAHAM LUSK studiert worden. Während Asparaginsäure und Bernsteinsäure keinen Einfluß auf die Wärmeezeugung ausübten, fanden sie nach Leucin und Tyrosin (je 20 g) eine Steigerung der Verbrennungen um 10%. Phenylalanin (10 g) steigerte den Umsatz um 39% (RAPPORT und BEARD). Dieselben Autoren gaben einem Hunde 10 g Cystin und beobachteten einen erhöhten Stoffwechsel von 9% während einer Periode von 4 Stunden. 5 g Arginicarbonat zeigten 5 Stunden lang eine Steigerung von 6%, während 5 g Histidinchlorid ohne Einfluß auf die

Wärmeerzeugung blieben. Man hat nun versucht, die spezifisch-dynamischen Wirkungen, welche man nach Zufuhr von Gelatine, Casein, Gliadin oder auch zusammengesetzten Eiweißkörpern, wie denen des Ochsenherzens, mit den theoretischen Steigerungen, die durch die Aminosäurezusammensetzung dieser 4 Eiweißkörper verursacht worden wären, in Einklang zu bringen. Je 6 g Stickstoff als Gelatine verfüttert, steigerte den Stoffwechsel um 39%, das entsprechende Aminosäurengemisch erforderte theoretisch 46%. Je 6 g Casein steigerten den Umsatz um 33%. Das Aminosäurengemisch ließ theoretisch 31% erwarten. 6 g Stickstoff als Gliadin verfüttert steigerten den Umsatz um 35%, das Aminosäurengemisch ließ 28% erwarten. Beim Ochsenherzen fanden die Autoren RAPPOD und BEARD eine Steigerung von 40%, die Theorie ließ 39% erwarten. Auf Grund ihrer Erfahrungen schließen die Autoren, daß die spezifisch-dynamische Wirkung der verschiedenen Eiweißkörper durch die summierte spezifisch-dynamische Wirkung ihrer Aminosäurenbausteine erklärt wird.

Die klinische Bedeutung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung.

Die klinische Bewertung der spezifisch-dynamischen Eiweißwirkung ist offenbar aus methodischen Gründen noch sehr umstritten. Schon das *Lebensalter* gibt bei gesunden Menschen ein verschiedenes Resultat. KRÜGER hat mit dem KNIPPINGSchen Verfahren an der Rostocker Klinik Vergleiche über die spezifisch-dynamische Alterswirkung an 14 Personen im Alter von 67—85 Jahren, an 10 stoffwechselgesunden Menschen zwischen 20 und 56 Jahren mit einer Standardkost, welche aus 200 g Rindfleisch, in 50 g Butter gebraten, und 100 g Weißbrot bestand, angestellt. Die Mittelwerte seiner Resultate sind in nebenstehender Tabelle 8 zusammengefaßt.

KRÜGERSchließt aus seinen Resultaten, daß die Reaktion des respiratorischen Gaswechsels auf die Zufuhr der Eiweißstandardkost bei den Greisen durchschnittlich eine wesentlich schwächere ist als die bei den Personen im Alter von 25—56 Jahren. PLAUT untersuchte die spezifisch-dynamische Wirkung nach Darreichung einer bestimmten eiweißreichen Probemahlzeit bei *hypophysärer* und *thyreogener Fettsucht*. Sie fand bei Erkrankungen der Hypophyse mit normalen Grundumsatzwerten eine Herabsetzung der spezifisch-dynamischen Wirkung. Bei der thyreogenen Fettsucht mit erniedrigtem Grundumsatz war der Ablauf der spezifisch-dynamischen Wirkung normal. KNIPPING exstirpierte Hunden die Hypophyse und fand danach eine Herabsetzung der spezifisch-dynamischen Wirkung. Nach Zufuhr eines Hypophysenvorderlappenpräparats wurde die spezifisch-dynamische Wirkung wieder normal. In weiter zurückliegenden Untersuchungen fand auch ROLLY bei konstitutioneller Fettsucht und Hypophysenerkrankungen eine Herabsetzung des Umsatzes. Da bei der üblichen Darreichung einer Fleischprobemahlzeit die Länge der Verdauungszeit bei den verschiedenen Versuchspersonen sehr verschieden ist und dadurch allein ein wechselnder Ausfall der spezifisch-dynamischen Wirkung bedingt sein kann, habe ich meine Mitarbeiter SIEDE und TIETZE veranlaßt, mit Hilfe der Glykokoll-

Tabelle 8.

		67—85 Jahre	20—56 Jahre
Nüchternwert	{ Ist-Umsatz	1269	1571
	{ Grundumsatz	4,8%	2,28%
Nach 1 Stunde	{ Ist-Umsatz	1340	1797
	{ ± %	6,86%	15,09%
Nach 2 Stunden	{ Ist-Umsatz	1409	1936
	{ ± %	11,2%	21,8%
Nach 3 Stunden	{ Ist-Umsatz	1370	1820
	{ ± %	6,95%	14,79%

belastungsprobe (je 0,227 g Glykokoll pro Körperkilo) und der DOUGLAS-Sack-Methode und Gasanalysen nach HALDANE in Reihenuntersuchungen den Umsatz zu studieren. Die Versuchspersonen wurden 3 Tage lang eiweißfrei ernährt und der Umsatz am 4. Tage früh nüchtern zweimal im Abstand von einer halben Stunde bestimmt. Der zweite, häufig etwas niedriger liegende Wert wurde als Basiswert angenommen. Dann erhielten die Kranken 0,227 g Glykokoll in lauwarmem Wasser gelöst. Der Umsatz wurde eine halbe Stunde eine Stunde nach Darreichung und dann weiter in Stundenabständen bis 5 Stunden nach der Glykokollgabe durch Untersuchung der Atmungsluft einer je 10minütigen Atmungsperiode bestimmt. In den Pausen zwischen den einzelnen Bestimmungen blieben die Versuchspersonen fest liegen. Die Resultate sind auf nachstehender Tabelle 9 zusammengefaßt.

Tabelle 9. Verlauf der spezifisch-dynamischen Wirkung bei verschiedenen, vorwiegend innersekretorischen Erkrankungen nach 0,227 g Glykokoll/kg.

Name	Alter Jahre	Geschlecht	Diagnose, Zustand nach	Grundumsatz			Spezifisch-dynamische Wirkung			
				Sollwert	Istwert	Abweichung v. Sollwert %	Höchster Wert %	Höchster Wert nach Belastung Std.	Endwert %	Endwert nach Belastung Std.
<i>I. Sichere Hypophysenerkrankungen.</i>										
T.	32	weibl.	Morbus Cushing . .	1817	1685	- 7,3	+ 32,4	2	+ 9,8	5
T.	29	„	Hypophysäre Fettsucht Typ Fröhlich	1449	1089	-24,8	+21,7	4	+21,7	5
F.	45	männl.	Sympt. Cushing (Ca. Metastasen) . . .	1497	1124	-22	+ 7,3	3	+ 0,2	5
Gr.	11	weibl.	Morbus Cushing . .	2083	1555	-25	+13,6	2	- 1	5
A. ¹	29	„	Hypophysentumor .	1481	1701	+14,8	+10,1	2	- 1,3	4
<i>II. Wahrscheinliche Hypophysenerkrankungen.</i>										
B.	34	weibl.	Hypophysäre Fettsucht	1996	1690	-15	+28,8	3	+15,8	5
Br.	29	„	Hypophysäre Fettsucht, Choleolith., pluriglanduläre Insuffizienz	1688	1610	- 3,2	+ 6,2	1/2	- 0,8	5
W.	18	„	Hypophyseninsuffizienz	1985	1018	+ 9,5	+ 6,2	3	+ 2,6	5
Tr.	42	männl.	Verdacht auf Morbus Cushing, decomp. Hypertension . .	1768	1756	- 0	+25,5	1/2	± 0	3
Gr.	26	„	Verdacht auf Morbus Cushing	2191	2230	+ 1,7	+21,6	1	+ 2	3
M. ¹	14	„	Hypophysäre Fettsucht	1857	1700	- 8,4	+21,7	1	+ 3,9	4
<i>III. Fettsucht unbekannter Genese.</i>										
H.	40	weibl.	Adipositas post partum	1704	1592	- 6	+22	1	+13,7	5
S.	18	„	Endogene Adipositas, ovarielle Insuffizienz?	1635	1354	-17,2	+18,8	3	+ 9,7	5
M.	36	„	Endogene Fettsucht?	1886	1932	+ 2,4	+19,4	3	+13,2	5
H.	22	„	Alimentäre Adipositas?	1553	1490	- 4	+13,1	3	+ 8	5
H.	50	„	Adipositas, Struma .	1658	1772	+ 6,7	+20,5	3	+ 4,8	5

¹ Untersuchungen von RADERMACHER (Apparatur KNIPPING), alle übrigen mit der DOUGLAS-Sack-Methode und der Gasanalyse nach HALDANE.

Tabelle 9. (Fortsetzung.)

Name	Alter Jahre	Geschlecht	Diagnose, Zustand nach	Grundumsatz			Spezifisch-dynamische Wirkung			
				Sollwert	Istwert	Abweichung v. Sollwert %	Höchster Wert %	Höchster Wert nach Belastung Std.	Endwert %	Endwert nach Belastung Std.
<i>IV. Hyperthyreosen.</i>										
B.	44	weibl.	Morbus Basedow . . .	1181	1566	+ 32,5	+ 27,4	1	+ 7,3	5
H. ¹	35	„	Thyreotoxikose . . .	1389	1581	+ 13,8	+ 11,5	2	+ 9,4	3½
<i>V. Muskeldystrophie.</i>										
Gr.	23	männl.	Dystrophia muscul. progr.	1701	1570	— 7,9	+ 10,3	4	+ 8,2	5
Gr.	23	„	Dystrophia muscul. progr.	1701	1705	+ 0	+ 15,7	2	+ 3,1	5
W. ¹	67	„	Dystrophia muscul. progr.	1263	1306	+ 4,3	+ 19,8	1	+ 13	3¾
W. ¹	67	„	Dystrophia muscul. progr.	1263	1481	+ 17,2	+ 5,6	1	— 1	2
<i>VI. Einzelne andere Krankheitsbilder.</i>										
W.	25	männl.	Verdacht auf Morbus Gaucher	1497	1254	— 16,3	+ 13,9	5	+ 11,6	6
Sch.	53	weibl.	Aleuk. Myelose . . .	1138	1093	— 4	+ 16,3	2	+ 5,5	4
W.	44	männl.	Nebenschilddrüsen- erkrankung, Sklerodermie . . .	1808	1943	+ 7,5	+ 9,9	2	+ 3,7	5
L. ¹	32	„	Nebenschilddrüsen- erkrankung	1239	1615	+ 13,3	+ 9,4	½	+ 1,6	4
D. ¹	65	weibl.	Hypophysäre Mager- sucht	1011	1490	+ 47,3	+ 17,1	½	— 0,9	4
S. ¹	33	„	Myxödem	1791	1883	+ 5,1	+ 13,1	2	+ 0,6	4
A. ¹	33	männl.	Akromegalie	1657	1818	+ 9,7	+ 8,4	1	— 5,0	3
M. ¹	41	weibl.	Hypertonie	1456	1764	+ 21,1	+ 10,2	4	10,2	4

Die Tabelle läßt erkennen, daß der Umsatz niemals auffällig gesteigert und nur in wenigen Fällen eine spezifisch-dynamische Wirkung, die außerhalb der Fehlergrenzen der Bestimmung lag, vermissen ließ. Schon LUSK hat gezeigt, daß nach Entfernung der Schilddrüse die spezifisch-dynamische Wirkung des Fleisches beim Hunde unverändert bleibt. DU BOIS fand bei einem Basedowkranken mit Umsatzsteigerungen von 75% eine spezifisch-dynamische Wirkung des Eiweißes und der Kohlehydrate, die sich innerhalb der normalen Grenzen hielt. Bei einem Kretin eine Grundumsatzverminderung von 20% fand er gleichfalls eine normale spezifisch-dynamische Wirkung. GAEBLER fand bei einem hypophysektomierten Hund eine normale Reaktion auf Fleisch. NORD und DEUEL fanden keine Steigerung nach Exstirpation der Nebennieren bei Hunden. Man sieht, daß die Angaben über die spezifisch-dynamischen Wirkungen bei innersekretorischen Erkrankungen noch sehr widerspruchsvoll sind. Vielleicht gelingt es mit Hilfe des Glykokolltestes einen tieferen Einblick in die komplizierten Verhältnisse zu gewinnen.

Die Nahrungsausnutzung.

Die Nahrungsausnutzung kann nicht allein vom energetischen Standpunkt aus betrachtet werden, sondern muß im weiten Umfange, wie besonders die

¹ Untersuchungen von RADERMACHER (Apparatur KNIPPING), alle übrigen mit der DOUGLAS-Sack-Methode und der Gasanalyse nach HALDANE.

Tabelle 10. Tierische Nahrungsmittel (nach REIN, Physiologie).

	100 g des Lebensmittels enthalten g						Für den Menschen verwertbar in g	
	Eiweiß	Fett	Kohle- hydrate	Asche	Wasser	Wärme- wert Cal.	Eiweiß	Wärme- wert Cal.
<i>Fleisch:</i>								
Corned beef, fettreich	25	19	Spur	3,7	52	279	24	270
„ „ fettarm	22	5	„	17	55	137	20	125
Gänsefleisch, fett . .	14	44	„	0,7	41	466	13	445
Hühnerfleisch, fett . .	19	9	„	0,9	70	162	18	152
Kalbfleisch, fett . . .	19	11	„	1,0	69	180	17	171
„ mager . . .	22	3	„	1,1	74	118	21	111
Rindfleisch, fett . . .	19	25	„	0,9	55	310	18	300
„ mager . . .	21	4	„	1,1	74	123	20	115
Schweinefleisch, fett .	16	34	„	0,8	49	382	15	362
„ mager	21	7	„	1,1	71	151	20	140
Schinken, ges. geräuch- chert und gekocht	25	36	„	10,5	28	437	24	420
Blutwurst, beste Sorte	14	32	„	2,7	51	355	12	330
„ geringe Sorte	22	1	„	2,6	74	100	20	90
Mettwurst	19	41	„	4,8	35	459	17	430
Salamiwurst (Hart- wurst)	28	48	„	6,7	17	560	26	530
<i>Fische:</i>								
Aal, frisch	12	28	—	0,9	58	309	9	225
Dorsch (Schellfisch, Kabeljau)	16	0,3	—	1,3	82	68	—	—
Nach Abzug von 50% Abfall	—	—	—	—	—	—	7	20
Hecht	18	0,4	—	1,2	80	77	—	—
Nach Abzug von 50% Abfall	—	—	—	—	—	—	8	35
Hering (Salzhering) .	20	17	—	14	48	240	—	—
Nach Abzug von 30% Abfall	—	—	—	—	—	—	13	155
<i>Eier und Milch- produkte:</i>								
Eier, ohne Schale . .	14	11	0,6	0,9	74	162	13	150
Eiklar (Weiß)	13	0,3	0,7	0,6	86	59	12	50
Eigelb	16	31	0,5	1,2	51	356	15	340
Milch (Frauenmilch) .	1—2	2—4	6—7	0,2—0,3	87—90	48—74	1—2	45—70
Kuhmilch, fettreich .	3,4	3,4	4,7	0,75	88	65	3,1	63
Rahm (Kaffeesahne 10% Fett)	3,4	10	4	0,6	82	123	3,1	120
Buttermilch	3,4	0,5	4,7	0,7	91	38	3,0	33
Butter, ungesalzen. .	0,8	84,5	0,5	0,2	14,0	791	<1	785
Fettkäse	26	30	(2,1)	4,6	37	394	24	375
Magerkäse	38	2	(3,0)	4,4	52	186	35	167

Forschungsergebnisse der letzten Jahre gezeigt haben, auch *den biologischen Nutzwert* der Nahrungsstoffe berücksichtigen. Diese Überlegungen haben besondere Bedeutung für die Brotfrage gewonnen. Daß unter pathologischen Verhältnissen dem Körper viel nutzbare Energie durch Erkrankungen des Darms verlorengehen kann, soll später gezeigt werden. Aber schon unter physiologischen Verhältnissen geht die Ausnutzung der Nahrungsenergie durchaus nicht ihrem tatsächlichen Energiegehalt parallel. Die Verluste an Brennwerten, welche bei der Nahrung durch die spezifisch-dynamische Wirkung oder durch Luxuskonsumption entstehen, wurden bereits erörtert. Die der Nahrung beigemischten unverdaulichen Bestandteile besonders die schwer oder unangreif-

Tabelle 11. Pflanzliche Nahrungsmittel (nach REIN, Physiologie).

	100 g des Lebensmittels enthalten in g							Für den Menschen verwertbar in	
	Roh- faser	Eiweiß	Fett	Kohle- hy- drate	Asche	Wasser	Wär- me- wert Cal.	Eiweiß	Wärme- wert Cal.
<i>Brot- und Mehlfrüchte:</i>									
Helleres Roggenbrot	0,8	6,0	0,8	54	1,2	37	253	um 3	um 220
Kommißbrot	1,5	6,5	1,0	51	1,4	39	245	4	um 210
Roggen-Vollkornbrot	1,6	7,8	1,1	46	1,5	42	231	3—3,5	um 200
Weizenbrötchen mit Magermilch	0,3	8,1	0,6	57	1,2	33	273	8—9	220—270
Haferflocken	1,4	14	6,7	65	1,9	11	386	12—13	360
Hirse, geschält	2,5	11,2	7,5	65	1,5	15	382	8,4	328
Mais, im Mittel	2,2	9,9	4,4	69	1,3	13	364	—	—
Nudeln (Eiernudeln)	0,5	14	2,4	69	0,8	13	362	13	um 360
Reis (auch Bruchreis, Mehl)	0,5	8	0,5	77	0,8	13	354	6—6,5	320—345
Roggenmehl (70% ig)	0,4	6,9	1,1	76	0,8	14,5	350	4	310
Weizenmehl	0,2	11,8	1,5	71	0,6	14,5	354	10	305
Weizengrieß	0,2	11,5	0,7	76	0,5	11	365	8—9	um 300
Zwieback	0,3	13	6,2	71	2,6	7	402	12	370
<i>Früchte:</i>									
Äpfel, frisch	1,3	0,4	—	14	0,4	84	59	—	40
Äpfel, getrocknet	6,1	1	Spur	60	1,6	31	250	—	200
Apfelsinen, ohne Schale unter Berücksichti- gung von 30% Schale	0,5	0,8	—	14	0,5	84	60	—	—
Bananen, ohne Schale	0,8	1	—	23	0,9	74	98	0,4	93
Datteln, getrocknet	3,8	1,9	0,6	73,3	1,8	15,5	313	1,6	300
Erdbeeren	4,0	1	—	9	0,7	85	41	Spur	21
Erdnüsse, ohne Schalen	2,4	27,5	44,5	15,6	2,5	7,5	590	19,3	495
Feigen, getrocknet	7,0	3	Spur	61	2,5	26	262	3	280
Haselnüsse, lufttrock- ene Kerne	3,2	17	63	7	2,5	7	684	16	670
Pflaumen	0,5	0,8	—	17	0,5	81	73	Spur	40—50
Himbeeren	5,7	1	—	8	0,6	84	37	„	etwa 20
<i>Gemüse, Rüben, Pilze:</i>									
Blumenkohl	0,9	2,5	Spur	4	0,8	91	27	2	15
Grüne Bohnen	1,2	3	„	6	0,7	89	37	2	30
Champignon, frisch	0,8	5	(0,2)	3	0,8	90	34	3,6	28
Grünkohl	1,9	5	0,9	10	1,6	81	70	3	30
Gurke, ungeschält	0,4	0,6	Spur	1	0,5	97	7	—	—
Karotten	1,0	1,0	„	9	0,7	88	41	0,5	25
Kartoffeln, Mittel	0,7	2,1	0,1	21	1,1	75	96	1,6	74
Kartoffelflocken	1,7	6,8	0,3	77	3,5	11	346	6	330—350
Kohlrabi	1,2	2,5	Spur	6	1,0	89	35	1	20
Kohlrüben	1,4	1	„	7	0,7	89	33	0,25—0,4	28
Radieschen	0,8	1	„	4	0,7	93	20	—	—
Schwarzwurzeln	2,3	1	„	15	1,0	80	66	1,5	40
Spargel, geschält	0,6	2	„	2	0,5	95	16	0,6	15
Spinat	0,5	2	„	2	1,9	93	16	1,6	15
Steinpilz, frisch	1	5	(0,4)	5	1,0	87	43	2,5	36
Tomaten	0,8	1	Spur	4	0,6	93	20	Spur	wenig
<i>Leguminosen:</i>									
Bohnen, Kerne	8,3	26	2	47	3	14	318	17	260
Erbsen, getrocknet	5,6	23	2	52	3	14	326	15—16	280—300
Linsen	3,9	26	2	53	3	12	343	—	—
Sojabohnenmehl, ent- fettet	2,9	50	0,3	33	6	8	343	40	um 300

Tabelle 11. (Fortsetzung.)

	100 g des Lebensmittels enthalten in g							Für der Menschen verwertbar in	
	Roh- faser	Eiweiß	Fett	Kohle- hy- drate	Asche	Wasser	Wär- me- wert Cal.	Eiweiß	Wärme- wert Cal.
<i>Sonstiges:</i>									
Honig	—	0,3	—	80	0,3	19	300	—	um 300
Schokolade, 55% Zucker	1,8	7	22	65	1,7	2	500	5,2	450
Kakaopulver, schwach entölt	5,7	22	bis 28	33 u. mehr	5,3	6	bis 486	15	380—430
Mandeln, süß	3,6	21	53	14	2,3	6	636	20	620

bare Cellulose können gewissermaßen als Abführmittel für an sich resorbierbare Nahrungsbestandteile wirken und dadurch die Gesamtausnutzung herabsetzen. Ausnutzungsversuche, die sich nur auf einzelne Nährstoffe beschränken, geben für die Gesamtausnutzung der Nahrung ein falsches Bild. Als Grundlagen für die Ernährungslehre sind sie aber unentbehrlich. Die Tabellen 10 und 11, die der Physiologie von REIN entnommen sind, geben eine Übersicht über den Gehalt der wichtigsten Lebensmittel an Eiweiß, Fetten und Kohlehydraten und ihren nutzbaren Wärmewert und das resorbierbare Eiweiß.

Sehr wichtig für die Ausnutzung der Nahrungsmittel ist ihre *Zubereitung*, durch welche sie weitgehenden Umwandlungen unterliegt: Durch Koch-, Back- und Röstprozesse wird die Nahrung schmackhafter gemacht, wodurch sie den Appetit und damit die Sekretionen anregt. Durch die vermehrte fermentative Aufarbeitung wird ihre Resorption begünstigt. Auf der anderen Seite ist bekannt, daß durch Koch-, Back- und Röstprozesse viele lebenswichtige akzessorische Bestandteile der Nahrung (Vitamin C) teilweise zerstört oder ganz vernichtet werden.

Die einzelnen bei der Zubereitung sich an unseren Lebensmitteln abspielenden Veränderungen können hier nicht erörtert werden. Sie haben in dem Buche von ZIEGELMAYR eine ausführliche klassische Darstellung gefunden. Als Beispiel gebe ich die Einwirkung des Kochens auf die Veränderungen der Calorienwerte

Tabelle 12. Ausnutzung der Kriegskost bei Magen- und Stoffwechsel-

Name, Geschlecht Diagnose	Alter Jahre	Größe m	Grundumsatz		Gewicht <i>vor</i> der Ausnutzungs- untersuchung kg	Gewicht <i>nach</i> der Ausnutzungs- untersuchung kg
			Soll	Ist		
Vogel ♀ gesund	29	1,59	1278	1225	47,1	48,6
Weber ♀ Inc. Tab. dors. (beschwerdefrei)	49	1,68	1474	1457	76	77,1
Bachmann ♀ . . . Funktionelle Beschwerden	25	1,60	1374	1440	57,1	56,7

der Gemüse. Im Durchschnitt berechnet verlieren 100 g Rohgemüse etwa 16 Calorien beim Kochen, dadurch, daß Eiweiß in das Kochwasser übergeht und andererseits das Kochgut aufquillt. Die Zunahme des Fettes bei einzelnen Gemüsen ist durch die Art der Zubereitung zu erklären. Bei anderen Gemüsen, wie beim Spinat, tritt ein Verlust an Wasser während des Kochprozesses ein, während die anderen Nährstoffe einen Gewinn bis zur *tischfertigen Zubereitung* zeigen.

Ein zweites Prinzip, welches bei der Ausnutzung der Ernährung fraglos von Bedeutung ist, ist die *Gewöhnung*. Auch hier wirken wieder verschiedene Faktoren zusammen. Auf der einen Seite kann wie jede Leistung des Körpers auch ihre sekretorische geübt und gesteigert werden. Auf der andern Seite wird durch bestimmte Kostformen die Bakterienflora des Darms geändert, welche an der Zersetzung der Nahrungsmittel sicher teilhat. *Ich* konnte mich im Kriege 1914—1918 davon überzeugen, daß die einseitige Kohlehydratkost bei unseren Kriegsgefangenen das Aufkommen einer acidophilen Darmflora begünstigt hatte. Die Folge war eine starke Säuerung des Stuhls mit erheblichen Gärungserscheinungen, welche schließlich eine Gärungsenterokolitis zur Folge hatte. Die Ausnutzung der Nahrung wurde durch diese Umstellung der Darmflora mit ihren Folgeerscheinungen erheblich verschlechtert.

Das bakteriologische Stuhlbild des Säuglings z. B. ist so charakteristisch, daß man an ihm die Art der Ernährung erkennen kann. Der Stuhl des mit Frauenmilch genährten Säuglings enthält nahezu ausschließlich den *Bacillus bifidus* (Tissier), der des Flaschenkindes vorwiegend gramnegative Bakterien der Coligruppe. Wird das Flaschenkind wieder an die Mutterbrust angelegt, so schlägt die Darmflora sofort wieder um: Der *Bifidus* beherrscht das Feld. Sogar beim Erwachsenen kann man durch Ernährung mit Frauenmilch den *Bifidus* zum dominanten Keim der Stuhlflora heranzüchten. Das sind schlagende Beweise für die *Abhängigkeit des Bakterienwachstums von der Art der zugeführten Nahrung*. Durch einseitige Kohlehydratkost und die dadurch hervorgerufenen sauren Gärungen kann es aber nicht nur zu Verlust an Kohlehydratcalorien kommen, sondern Kleie und Cellulose können auch die Ausnutzung der Eiweißkörper verschlechtern (FUNNEL, MCC. VAHLTEICH, MORRIS, McLEOD und ROSE). Will man ein zuverlässiges Bild über die Nahrungsausnutzung gewinnen, so ist es also nicht angängig, *einzelne* Nahrungsmittel isoliert auf ihre Ausnutzbarkeit

gesunden (bewirtschaftete Lebensmittel nach dem Stande vom Oktober 1939).

Diät bzw. Form der Nahrungsaufnahme. Calorien im Tag (nach chemischer Bestimmung berechnet)	Dauer der Ausnützung in Tagen	Aufgenommene Calorien	Ausgeschiedene Calorien	Ausnutzung (bezogen auf die Differenzen zwischen Nahrungs- und Stuhlcalorien) %
„Kriegskost“ (Fett: 431,5 Cal., Eiweiß: 306,5 Cal., Kohlehydrate: 1316 Cal.)	18	41 936	1461	96,6
„Kriegskost“ (Fett: 454 Cal., Eiweiß: 309 Cal., Kohlehydrate: 1383 Cal.)	19	46 645	1653	96,5
„Kriegskost“ (Fett: 344 Cal., Eiweiß: 275 Cal., Kohlehydrate: 1334 Cal.)	13	29 599	1392	95,3

zu untersuchen, sondern ihr Schicksal im Rahmen der gesamten gemischten Kost zu verfolgen. Als Beispiel einer solchen Untersuchung gebe ich eigene Erfahrungen über die Ausnutzung der Kriegskost nach dem Stande des Winters 1939/40 in Tabelle 12.

In der Tabelle 13 sind die Calorien, wie sie nach dem Stande vom März 1941 den verschiedenartigen Arbeitsgruppen durch zusätzliche Lebensmittel gewährt werden, neben die Calorienmenge, wie sie jedem Erwachsenen zukommt, gestellt. Sie gestattet ohne weiteres einen Überblick über die mögliche Zufuhr von Calorien sowie der einzelnen Nahrungsanteile aus *bewirtschafteten* Lebensmitteln innerhalb verschiedener Berufskreise.

Die Nahrung wurde sowohl chemisch wie calorimetrisch untersucht, ebenso der Stuhl. Es genügt für derartige Untersuchungen nicht, die Berechnung der Einfuhr nach den üblichen Nahrungsmitteltabellen vorzunehmen. Diese Tabellen geben die Durchschnittswerte für die rohen Nahrungsmittel, nicht für die in der Küche geputzten an. Die Küchenabfälle haben eine andere Zusammensetzung als der Durchschnitt und damit stimmen die Werte nicht mehr. Außerdem ändert sich die Zusammensetzung der Nahrungsmittel nach Sorte, Klima, Boden und Düngung. Die beigegebene Tabelle 12 zeigt, daß die „Kriegskost“ nach dem Stande vom Oktober 1939 2300 Calorien enthält, die zu 96% ausgenutzt werden.

Tabelle 13. Brennwert der Kriegskost, wie sie den verschiedenen Berufsgruppen der deutschen Bevölkerung pro Tag zur Verfügung stehen.

	Jeder Erwachsene erhält nach dem Stande vom Oktober 1939 (eigene Untersuchungen)	Ein Lang- und Nachtarbeiter über 20 Jahre erhält	Ein Schwerarbeiter über 20 Jahre erhält	Ein Schwerstarbeiter über 20 Jahre erhält
		nach dem Stande vom März 1941 (berechnet nach der Tabelle von SCHALL-HEISLER auf Grund der Angaben des Ernährungsamtes Leipzig)		
Gesamtcalorien	2329 (summarisch verbrannt)	zusätzlich: 241 gesamt: 2570	zusätzlich: 730 gesamt: 3059	zusätzlich: 1582 gesamt: 3911
Eiweiß	69,1 g (analysiert)	zusätzlich: 6,3 g gesamt: 75,4 g	zusätzlich: 21,5 g gesamt: 90,6 g	zusätzlich: 33,0 g gesamt: 102,1 g
Fett	52,3 g (analysiert)	zusätzlich: 5,0 g gesamt: 57,3 g	zusätzlich: 26,8 g gesamt: 79,1 g	zusätzlich: 78,0 g gesamt: 130,3 g
Kohlehydrate	353 g (analysiert)	zusätzlich: 41,0 g gesamt: 394,0 g	zusätzlich: 96,0 g gesamt: 449,0 g	zusätzlich: 176,4 g gesamt: 529,4 g

Die Deckung des Eiweißbedarfs und das Eiweißminimum.

Nach der alten Lehre von VORT ist in einem gut genährten Organismus das Eiweiß in zwei biologisch ungleichartigen Formen vorhanden. Ein Teil des resorbierten Nahrungseiweißes soll in den Säften als *zirkulierendes* Eiweiß zurückbleiben. Dieses zirkulierende Eiweiß wird von anderen Autoren als labiles Eiweiß oder Zelleneinschlußeiweiß bezeichnet. Ihm wird eine wesentliche höhere Zersetzlichkeit als dem sog. Organeiweiß zugesprochen. Sein Betrag ist sicher sehr gering und besteht zum großen Teil aus adsorbierten Aminosäuren, welche beim Menschen höchstens etwa 70 g N ausmachen. Der größte Teil des Nahrungseiweißes wird verbrannt. Der Umsatz wird entsprechend dem Eiweißgehalt der Nahrung erheblich gesteigert. Vom Darmkanal des Menschen können nach RUBNER 880 g gebratenes Fleisch und 950 g Eier in 24 Stunden ausgenutzt werden.

Nach den Untersuchungen von SPECK und FOLIN ist es sicher, daß man zwei Arten des Eiweißstoffwechsels nach der Art des Abbaus unterscheiden kann. Diese Tatsache ist für das Verständnis pathologischer Vorgänge von großer Bedeutung. Läßt sich nämlich dartun, daß *exogenes* und *endogenes* Eiweiß im Körper ein verschiedenes Schicksal haben, so muß bei allen den Zuständen, welche mit einem erhöhten Zerfall körpereigenen Gewebes einhergehen, die Relation der N-haltigen Bestandteile des Harns sich in charakteristischer Weise verändern. In welcher Weise man durch geeignete Ernährung die relativen Verhältnisse der N-haltigen Harnbestandteile ändern kann, zeigt die folgende von FOLIN zusammengestellte Tabelle 14.

Tabelle 14.

	Eiweißreiche Nahrung	Eiweißarme Nahrung
Volumen des Harns	1170 ccm	385 ccm
Gesamtstickstoff	16,8 g	3,60 g
Harnstoff-N	14,70 = 87,5%	2,20 = 61,7%
Ammoniak-N	0,49 = 3,0%	0,42 = 11,3%
Harnsäure-N	0,18 = 1,1%	0,09 = 2,5%
Kreatin-N	0,58 = 3,6%	0,60 = 17,2%
Unbestimmter N	0,85 = 4,9%	0,27 = 7,3%
Gesamt-SO ₃	3,64	—
Anorganische SO ₃	3,27 = 90,0%	0,46 = 60,5%
Gepaarte SO ₃	0,19 = 5,2%	0,10 = 13,2%
Neutraler S als SO ₃	0,18 = 4,8%	0,20 = 26,3%

Aus der Tabelle 14 ist deutlich zu ersehen, daß die absoluten Werte für Kreatininstickstoff und für den neutralen Schwefel bei eiweißreicher und eiweißarmer Nahrung quantitativ gleich sind. Diese Endprodukte, die von der alimenteren Zufuhr des Eiweißes weitgehend unabhängig in gleicher Menge ausgeschieden werden, sind die Produkte des *endogenen* oder Gewebstoffwechsels.

Sie werden auch bei vollständig eiweißfreier reiner Kohlehydrat- und Fettkost im Harn erscheinen. Der *exogene* Eiweißstoffwechsel liefert, wie lange bekannt, hauptsächlich Harnstoff und anorganische Schwefelsäure und ist in einer konstanten Abhängigkeit von der mit der Nahrung zugeführten Eiweißmenge.

Wird der Körper vollständig eiweißfrei, also nur mit Kohlehydraten und Fetten ernährt, so kommt trotzdem eine geringe Menge Stickstoff zur Ausscheidung, die nur aus dem Körpereiwweiß herrühren kann. Durch stickstofffreie einseitige Kohlehydratkost läßt sich nach LANDERGREEN der pro Tag ausgeschiedene N auf 0,047 g pro kg herabdrücken. Nach THOMAS liegen die Harnstickstoffwerte bei eiweißfreier Kost zwischen 1,84 und 3,80 g für den erwachsenen Menschen. Diese geringen Zahlen entsprechen den aus dem endogenen Eiweißstoffwechsel herrührenden N-haltigen Bestandteilen des Gewebstoffwechsels. Die ihnen entsprechende Menge Eiweiß wird als *Abnutzungsquote* bezeichnet. Da diese Abnutzungsquote dem endogenen Eiweißstoffwechsel entspricht, spricht FOLIN auch von dem *endogenen Stickstoffgleichgewicht*. Gibt man bei sonst eiweißfreier Ernährung einem Menschen bei ausreichender Kohlehydrat- und Fettkost die der Abnutzungsquote entsprechende Menge Eiweiß, also etwa 20 g, so bleibt in den meisten Fällen die N-Bilanz negativ, d. h. es wird mehr N ausgeschieden als der Abnutzungsquote entspricht. Erst durch langsame Steigerung der Eiweißzufuhr gelingt es, das Stickstoffgleichgewicht zu erreichen. Diejenige minimale Stickstoffmenge, mit welcher eben das Stickstoffgleichgewicht erzielt wird, entspricht als Eiweiß berechnet dem *physiologischen Eiweißminimum*. Die Tatsache, daß das *minimale N-Gleichgewicht* mit der Abnutzungsquote, d. h.

mit der *minimalen N-Ausscheidung nicht identisch* ist, beruht auf der verschiedenen *biologischen Wertigkeit der Eiweißkörper*.

Die biologische Wertigkeit der Eiweißkörper.

Die verschiedene biologische Wertigkeit der Eiweißkörper hat ihre Ursache darin, daß einzelnen von ihnen bestimmte Komplexe, zu deren Synthese der tierische Körper nicht imstande ist, fehlen. OSBORNE und MENDEL haben ausgedehnte Versuche mit biologisch unterwertigem Pflanzeneiweiß gemacht, daß sie an wachsende Ratten verfütterten. Es wurde streng darauf geachtet, daß die Nichteiweißkomponenten der Kost (akzessorische Nährstoffe und Salze) in genügender, zum Wachstum ausreichender Menge vorhanden waren. Wurden nun unter Variation der Eiweißarten wachsende Ratten mit Phaseolin, Zein, Leim, Konglutin, Roggengliadin und Hordein längere Zeit gefüttert, so blieb das Wachstum stehen, oder es trat Gewichtsabnahme ein. Es stellte sich heraus, daß dieser Wachstumsstillstand gerade bei denjenigen Eiweißkörpern eintrat, denen Lysin, Tyrosin oder Tryptophan einzeln oder gemeinsam fehlten. Nach einer neueren Untersuchung von ROSE kann man die Aminosäuren in unentbehrliche und entbehrliche einteilen (s. Tabelle 15).

Tabelle 15.

Unentbehrliche Aminosäuren	Entbehrliche
Valin	Glykokoll
Leucin	Alanin
Isoleucin	Norleucin
Lysin	Serin
(Arginin)	Cystin
Methionin	Asparaginsäure
Tryptophan	Glutaminsäure
Histidin	Tyrosin
	Prolin
	Oxyprolin

biologische Wertigkeit der Eiweißkörper nachgewiesen. Er bestimmte zunächst an sich selbst die Abnutzungsquote, legte dann das auf seine Wertigkeit zu prüfende eiweißhaltige Nahrungsmittel in einer der Abnutzungsquote entsprechenden Menge seiner Nahrung zu und stellte die N-Bilanz auf. THOMAS definiert als biologische Wertigkeit der Eiweißkörper diejenige Zahl, die angibt, wieviel Teile Körperstickstoff durch 100 Teile Nahrungstickstoff vertreten werden können. Er kam beispielsweise zu folgenden Resultaten:

100 g Kartoffeleiweiß	71 g Körpereweiß
100 g Weizeneiweiß	40 g Körpereweiß
100 g Maiserweiß	30 g Körpereweiß

Diese wegweisenden Untersuchungen von THOMAS sind in den letzten Dezennien vor allem an Tieren vielfach nachgeprüft und ergänzt und in ihrem Grundgedanken immer wieder bestätigt worden. Für die praktische Ernährungslehre ist naturgemäß nicht nur von Bedeutung die Unterwertigkeit des für die menschliche Ernährung zur Verfügung stehenden Eiweißes zu kennen, sondern zu wissen, wie dieser Nahrungsdefekt am zweckmäßigsten ausgeglichen wird. HOSKE und PAUL haben gezeigt, daß ein solcher Ausgleich am besten durch Zulage von Milcheiweiß geschieht. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß für die menschliche Ernährung den tierischen Eiweißkörpern gegenüber dem pflanzlichen der höhere biologische Wert zugesprochen werden muß.

Der Streit um das *Eiweißminimum*, das für die menschliche Ernährung von großer Bedeutung ist, hat eine umfangreiche Literatur hervorgerufen. Sicher ist wohl, daß sich dieses Eiweißminimum nicht für alle Verhältnisse in einer absoluten Zahl ausdrücken läßt. Es ist klar, daß überall da, wo auf den

Baustoffwechsel Rücksicht zu nehmen ist, also beim wachsenden Organismus, in der Gravidität, in der Rekonvaleszenz von schweren konsumierenden Erkrankungen der Eiweißbedarf größer ist als dann, wenn an die Neubildung von Körpereiwweiß keine besonderen Anforderungen gestellt werden. Aber auch unter anderen Bedingungen kann der Eiweißbedarf steigen, ich denke hier vor allem an schwere körperliche Leistungen bei Industriearbeitern, Sportleuten und Soldaten.

Daß der Mensch über längere Zeiträume mit sehr geringen Mengen Eiweiß auskommen kann, beweisen die Versuche HINDHEDES. Er hat seine Versuchsperson F. R. Madsen 40 Tage lang hintereinander nur von Kartoffeln und Fettstoffen leben lassen, für die letzten 8 Tage gibt er die auf Tab. 16 wiedergegebenen Durchschnittswerte an. Die Kartoffeln enthalten außer Mineralstoffen namentlich Kohlehydrate, die so gut wie vollständig verdaut werden. Außerdem findet sich eine geringe Menge Eiweiß darin, wovon nach HINDHEDES Analysen 18% mit dem Kot verlorengehen. Er macht die Einschränkung, daß es sich hier nur um eine Mutmaßung handele, denn was hier als Eiweiß berechnet sei, seien wahrscheinlich nur stickstoffhaltige Stoffe aus den Verdauungssekreten, die durch Multiplikation mit 6,25 auf Eiweiß umgerechnet werden. Selbst bei ganz eiweißfreier Kost fänden sich etwa 1 g N in den Exkrementen. Die Versuchsperson hat sich also allein mit Kartoffeleiweiß nach der Berechnung HINDHEDES ins Gleichgewicht gesetzt, ja sogar in den letzten 8 Tagen noch etwa 5 g Eiweiß (0,82 g N \times 6,25) zurückbehalten. Hierzu ist zu bemerken, daß das Volumen der Kost allein 2720 g täglich betragen hat, also eine Kostmenge von fast 3 kg, die aufzunehmen und zu verdauen sicher nicht jedermanns Sache ist (s. Tabelle 16).

Tabelle 16.
Die letzten 8 Tage des Versuchs von HINDHEDE.

	Menge g	Trocken- substanz g	N g	Eiweiß g	Fett g	Kohle- hydrate g	Calorien
Kartoffeln . . .	2600	659	7,07	44,2	—	585	2725
Palmin	120	120	—	—	120	—	1114
Gesamtkost . .	2720	779	7,07	44,2	120	585	3839
Exkremeute . .	91	21	1,27	7,9	4	5	112
Verdaut		758	5,80	36,3	116	580	3727
Urin			4,98				
N-Bilanz . . .			+ 0,82				
%-Verlust . . .		2,7		18,0	3,4	0,9	2,9

Aber auch mit den Eiweißstoffen des Schwarzbrottes setzte sich HINDHEDES Versuchsperson ins Stickstoffgleichgewicht, wofür folgendes Beispiel als Beleg dienen mag.

Tabelle 17.
II. Kost: 1000 g Schwarzbrot + 120 g Butter oder 125 g Margarine.

Tage	Kost g	Eiweiß in		Urin N \times 6,25 g	Bilanz g
		Exkrementen g	Verdautes g		
8	75,8	26,3	49,5	47,5	+ 2,0
12	74,2	27,6	46,6	45,8	+ 0,8
Durchschnitt	75,0	27,0	48,0	46,6	+ 1,4

Auch nach diesem Versuch wurde nicht bloß das Gleichgewicht, sondern mit 48 g Broteiweiß in 20 Tagen sogar eine leicht positive Stickstoffbilanz erzielt. HINDEDE faßt das Resultat seiner Beobachtungen folgendermaßen zusammen: „Du brauchst die Eiweißfrage nicht zu stellen. Von diesem Stoff bekommt man stets genügend, es handelt sich eher darum, nicht zuviel davon einzunehmen.“

Es ist heute die übereinstimmende Meinung aller Ernährungsphysiologen, daß wohl einzelne auf die HINDEDEsche Ernährungsform trainierte Menschen sich mit so geringen Eiweißmengen ins Gleichgewicht setzen können wie die vorstehenden Versuche das zeigen. Als Richtmaß für ganze Bevölkerungsschichten oder Berufsklassen, z. B. Soldaten, sind sie sicher ungeeignet. RUBNER hat gegenüber dem physiologischen Eiweißminimum mit Recht den Begriff des praktischen oder hygienischen Eiweißminimums geprägt. Als Richtmaß für den Erwachsenen dürfen wir etwa 1 g Eiweiß pro Körperkilo annehmen, das zugleich noch biologisch vollwertig sein muß. Mit dieser Eiweißmenge kann, wenn die Nahrung im übrigen quantitativ und qualitativ vollwertig ist, der gesunde Mensch leistungsfähig und widerstandsfähig sein und bleiben.

GRAFE hat sich mit den Grundsätzen der Ernährung im Training und bei sportlichen Anstrengungen auseinandergesetzt und sagt mit Recht, daß die Gefahren bei der Eiweißzufuhr nicht an der oberen sondern an ihrer unteren Grenze liegen. Überzeugend sind vor allem die Untersuchungen von SÜSSKIND, der in jahrelangen Selbstversuchen mit Eiweißwerten von 63—64 g einige Zeit voll leistungsfähig blieb. Später aber nahm sowohl seine Leistungsfähigkeit wie seine Widerstandskraft gegen Krankheiten ab. Bemerkenswert ist, daß SCHENK bei den olympischen Wettkämpfern einen erstaunlich hohen Verzehr von Eiweißstoffen berechnete. Für die olympischen Wettkämpfer des Altersums ist nach BICKEL das Fleisch die Grundlage der Ernährung gewesen.

Steht in der Ernährung nur wenig Fleisch zur Verfügung, so gewinnen als Eiweißträger die Milch, vor allem auch die Magermilch, und das Vollkornbrot erhöhte Bedeutung. Nach SCHWEIGART entfallen in Deutschland von 3 Mill. Tonnen Eiweißverbrauch im Jahre 1 Mill. Tonnen allein auf das Brot. Wenn es gelingt den Anteil des Vollkornbrotes auf 20 und 40% hinaufzusetzen, dann kommen nach SCHENCK in der gleichen Brotmenge bis zu 90000 Tonnen Eiweiß mehr in die menschliche Nahrung, und zwar in Form vornehmlich der hochwertigen Randschicht- und Keimeiweißstoffe. Während für den *Betriebsstoffwechsel* des Erwachsenen 1 g Eiweiß pro Körperkilo als ausreichend angesehen werden kann, sind für Kinder bis zum 3. Lebensjahr etwa die 3fachen, für ältere Kinder bis zum Abschluß des Wachstums etwa die doppelten Mengen (also 2—2,5 g pro Körperkilo) nötig, da bei ihnen der *Baustoffwechsel* mit zu berücksichtigen ist.

Über die *Art der Eiweißernährung* als Grundlage körperlicher Leistungssteigerung hat BICKEL seit Jahren systematische Untersuchungen angestellt und die für die menschliche Ernährung wichtigsten Eiweißsorten hinsichtlich der Einregulierung einer günstigen Oxydationslage im Zwischenstoffwechsel in eine Wertskala eingeordnet. Danach sind die in dieser Hinsicht wertvollsten Eiweißstoffe, tierisches Eiweiß einschließlich der Milch und ihrer Derivate, Weizenklebereiweiß, Vollkornroggenmehl, Reis und Hirse. Die minderwertigsten Eiweiße, welche eine unbefriedigende Oxydationslage einregulieren, entstammen der Kartoffel, der grünen Bohne und den Steinpilzen.

Die Deckung des Kohlehydratbedarfs.

Der wesentliche Energieträger der menschlichen Nahrung sind die Kohlehydrate. Nach dem VORTSchen Kostmaß soll die Nahrung enthalten:

Diese Zahlen sind von VOIT nicht nach theoretischen Überlegungen aufgestellt, sondern sind das Ergebnis statistischer Erhebungen an einem Teil der Münchener Bevölkerung gegen Ende des 19. Jahrhunderts. RUBNER errechnete den Nahrungsverbrauch der zivilisierten Völker der Erde und kam zu sehr ähnlichen Werten wie die von VOIT.

Unter den Kohlehydraten steht an erster Stelle das *Brot*. Ihm gegenüber treten Gemüse, Früchte und Zucker als kohlehydrathaltige Nahrungsmittel weit zurück. Vom Brot lebt etwa $\frac{1}{4}$ der Menschheit. Die Zubereitung des Brotes ist eine uralte Kulturerrungenschaft. BOAS betont, daß es eine besondere Ursache haben müsse, wenn der Mensch als Sammler vieler Nährpflanzen gerade die besonders kleinfrüchtigen Getreidepflanzen bevorzugt und bis heute am Getreide festgehalten hat. Ein Doppelzentner Weizen enthält 2—3 Millionen Körner. Die Bevorzugung des Getreides mit seinen kleinfrüchtigen Körnern beruht auf seinen wertvollen biologischen Eigenschaften, die unter anderem in einem auffallend harmonischen Verhältnis von Kohlehydrat, Eiweiß und Fetten gegeben ist. Neben diesen Grundstoffen unserer Ernährung enthält das Korn Vitamine und wichtige Mineralien: Phosphorsäure, Kalium, Magnesium, Kalk und Eisen. In geringeren Mengen ist im Korn auch Kupfer, Kobalt, Mangan und Fluor vorhanden. In Europa werden hauptsächlich Roggen und Weizen als Brotkorn angebaut. Der Roggenanbau erfordert nicht die gleichen klimatischen Bedingungen wie der Weizen, er gedeiht im oberen Ötztal noch in der Höhe von 1675 m, in der Schweiz bei Findelen, im Kanton Wallis, erreicht er sogar die Rekordhöhe von 2075 m. Das Roggen- und Weizenkorn hat im Durchschnitt folgende Zusammensetzung:

Tabelle 18.

Verbrauch pro Tag an	Caloriengehalt
118 g Eiweiß	483
56 g Fett	527
500 g Kohlehydrate	2100
	<hr/> 3110

Tabelle 19.

	Wasser %	Stärke allein %	Kohle- hydrate und Stärke %	Rohfaser- zellwände	Stickstoff- substanz	Fett	Asche
Roggenkorn	13,37	63,77	70,21	1,78	10,81	1,78	2,06
Weizenkorn	13,37	62,86	68,53	2,31	12,04	2,31	1,78

Neben Roggen und Weizen spielen Hafer und Gerste heute als Brotgetreide eine untergeordnete Rolle. Interessant ist, daß die alten Kulturvölker (Ägypter, Babylonier, Griechen und Römer) den Roggen nicht angebaut haben. Daß die Hauptanbauggebiete des Roggens außerhalb des Römerreichs in Germanien den baltischen Ländern und dem heutigen Rußland liegen, ist eine Klimafrage. In Zeiten beschränkter Nahrungseinfuhr, wie wir sie jetzt in Europa erleben, hat man sich wieder auf die *Gesamtheit* der im Korn steckenden wertvollen Nährstoffe besonnen und sich die Frage vorgelegt, auf welche Weise man diese am besten der menschlichen Ernährung zugute kommen lassen könne. Das Brot der Vorzeit wurde aus frischgeschrotetem ganzen Korn auf heißem Stein zu einem trockenen harten Fladen als Flachbrot gebacken. In diesem Brot sind alle Nährstoffe des Korns unvermindert und unzerstört enthalten. Man hat solche Flachbrote in geschichtlichen Gräberfunden und in Pfahlbauten angetroffen. Seit dem Ende des 18. Jahrhunderts wurde die Mühlentechnik wesentlich verbessert, wodurch es gelang, den Mehlkern von der Kleie abzuscheiden und nur das sog. weiße Mehl zur Brotbereitung heranzuziehen. Es entstand nun das Problem, ob das Brot aus feinstem Mehl oder das kleiehaltige Brot für die

menschliche Ernährung zuträglicher sei. RUBNER hat als erster die Verdaulichkeit des Brotes verschiedenen Mahlgrades systematisch untersucht, und kam zu dem Resultat, daß Weißbrot nur wenig Kot bildet und nur wenig Stickstoff und reduzierende Substanzen mit den Darmentleerungen zu Verlust gehen läßt. Bei Broten aus gröberem Mehl wurde die Stuhlmenge zunehmend größer, der Anteil des Stickstoffs von der reduzierenden Verbindung stieg an, die Stickstoffbilanz wurde verschlechtert. RUBNER zog aus seinen Untersuchungen den Schluß, daß *das Brot um so besser ausnutzbar sei aus je feinerem Mehl es hergestellt sei*. Über diese Frage ist seither eine große Literatur entstanden, auf die hier verwiesen sei (R. O. NEUMANN, HEUPKE, BICKEL, WIRZ und Mitarbeiter). Das Zentralproblem dabei ist die Frage, ob es zweckmäßiger ist einen möglichst großen Teil des Mehles als Kleie abzuschneiden und diese an Tiere zu verfüttern, oder besser das Brot aus *möglichst allen Teilen des Korns* herzustellen. Schließlich verdichtete sich das Problem zu *der Frage nach der Ausnutzung des Broteiwisses*. Über die bis dahin vorliegenden Resultate der Stickstoffverluste im Kot bei Broten, die aus Mehlen verschiedener Ausmahlungsgrade hergestellt waren, unterrichtet uns HEUPKE. Hiernach scheinen die Stickstoffverluste mit dem Grade der Ausmahlung zuzunehmen. Es fragt sich aber, ob der im Kot auftretende Stickstoff wirklich Brotstickstoff, also nicht resorbiertes Broteiwiss oder Schlackenstickstoff aus den Verdauungssäften ist. Nachdem RUBNER bereits festgestellt hatte, daß Pepsinsalzsäure das Eiweiß aus den Hülsen des Getreidekorns herauslöst, hat HEUPKE diese Frage wieder aufgegriffen und gibt über

Tabelle 20.

	Weizenkleie %	Roggenkleie %
Magensaft	46,86	54,5
	50,00	57,0
	56,21	58,8
Duodenalsaft	78,14	69,2
	75,00	71,1
	78,14	71,1

die Eiweißmengen, welche nach 4stündigem Verweilen der Kleberzellen mit den entsprechenden Fermenten im Brutschrank verdaut waren, nebenstehende Zahlen (Tabelle 20).

HEUPKE zeigt damit, daß aus grober Kleie, die zahlreiche uneröffnete Zellen enthält, durch Pepsin die Hälfte und durch Trypsin $\frac{3}{4}$ der vorhandenen Stickstoffverbindungen herausgelöst wird. *Das Eiweiß der Kleie ist also entgegen*

der früheren Annahme durchaus leicht verdaulich. Der Stickstoff des Stuhls stammt aus der Darmwand und ihren Sekreten. Ich entnehme einer Tabelle von RUBNER über die Ausnutzung der Nahrungsmittel, daß Äpfel von den zugeführten Calorien 11,6%, von dem zugeführten Stickstoff aber 131,6% wieder abgeben, d. h. also, daß die Apfelkost den Darm zur Abgabe größerer N-haltiger Sekretmengen veranlaßte. Je größer die Menge des Trockenkots bei sonst gleichbleibender Kost durch Zulage von Ballaststoffen gemacht wird, um so größer ist der Stickstoffgehalt des Stuhls, d. h. die Ballaststoffe reizen zur vermehrten Produktion von Darmsekreten und Abschilferung der Darmepithelien. Das ist auch bei kleiehaltigem Brot der Fall. Sein Eiweiß wird ausgenutzt, die Sekretmenge des Darms aber gesteigert, was von RUBNER nicht beachtet wurde, und zu dem Fehlschluß über die schlechte Ausnutzung des Broteiwisses führte.

Neuerdings hat TROPP an der GRAFESchen Klinik Verträglichkeits- und Ausnutzungsversuche von Vollkornbrot und Kommißbrot bei Gesunden und Magenkranken durchgeführt. Er kommt zu dem Resultat, daß bei *einwandfreier Qualität Kommiß- und Vollkornbrot* von Gesunden und Magenkranken vertragen werden. Langsame Eingewöhnung und ein gewisses Alter des Brotes (5—7 Tage) sind dafür die Voraussetzung. Die Ausnutzung von Eiweiß, Fett

und Kohlehydraten war ausreichend, die nicht ausgenutzten Nahrungs-calorien betragen bei Gesunden und Magenkranken maximal 8% der zugeführten Nahrungs-brennwerte.

Neben dem *Eiweißproblem* spielen die *Vitamine* in der Brotfrage eine beachtliche Rolle. Das wichtigste Vitamin in den Brotgetreidearten ist das *Vitamin B₁*. Im Keimling der Getreidekörner ist außerdem noch die Vorstufe des Vitamins A und ferner das Fortpflanzungsvitamin E vorhanden. Die Verteilung der Vitamine ist im Getreidekorn ungleichmäßig. Die vitaminreichsten Anteile des Kornes sind neben dem Keim die äußeren Schichten, Frucht- und Samenschale und die Aleuronschicht. Der weiße Mehlkörper ist vitaminarm. Je weißer das Mehl, desto geringer ist sein Vitamingehalt. Das geht auch aus der auf S. 747 über den Vitamin B₁-Gehalt wiedergegebenen Tabelle nach DILLER hervor. Immer ist das Vollkorn am reichsten an Vitamin B₁ und das am wenigsten ausgemahlene am ärmsten. Die Abbildung 1a läßt diese Tatsache gleichzeitig für Weizenbrot und Roggenbrot erkennen. Die einzelnen Getreidesorten haben einen ungleich großen Vitamingehalt, was besonders durch die Arbeiten von SCHEUNERT und seinen Mitarbeitern festgestellt wurde.

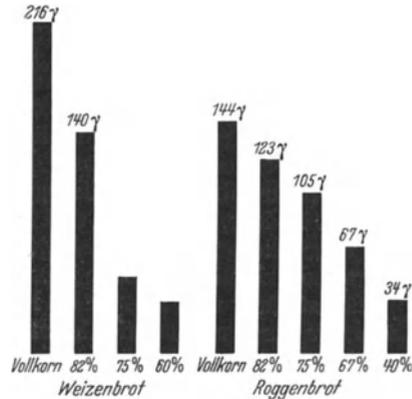


Abb. 1 a. Vitamin B₁-Gehalt nach DILLER.

Neben dem Vitamingehalt sind die *Mineralien* des Getreidekornes für die menschliche Ernährung von Bedeutung. Auch sie nehmen bei geringerer Ausmahlung erheblich ab, wie nebenstehende Tabelle 21 nach KOLLATH zeigt.

Tabelle 21.

	Roggen %		Weizen %
Gesamtkorn	2,0		1,5—2,0
Vollmehl	1,0	helles Semmelmehl . . .	0,62
Vordermehl	0,4	Auszugsmehl	0,4

Das Verhältnis von Phosphorsäure zu Kalium, Magnesium, Kalk und Eisen entspricht in sehr vollkommener Weise dem Bedürfnis des gesunden Menschen an diesen Mineralien. Bemerkenswert ist, daß der Roggen Fluor enthält, der dem Weizen fehlt. Der Fluorgehalt ist für die Bildung des Zahnschmelzes von Bedeutung.

Abgesehen von der Ernährungsphysiologie wird auch von den Zahnärzten eine frühzeitige Gewöhnung an ein härteres Brot gefordert. Es vermittelt in der allerersten Bildungszeit des Milchgebisses alle notwendigen Entwicklungsimpulse für Kiefer- und Gesichtsschädel, fördert die Speichelsekretion und gibt einen guten Schutz gegenüber der Caries (KORKHAUS). Der vorwiegende Weißbrotgenuß wird von vielen Zahnärzten für die hohe Cariesfrequenz bei Erwachsenen (über 80%) verantwortlich gemacht; auch aus diesem Grunde dem vermehrten Verzehr des Vollkornbrottes das Wort geredet (EULER, BRÄUTIGAM u. a.).

Nach unseren heutigen Kenntnissen ist also sowohl vom ernährungsphysiologischen wie auch vom rein ärztlichen Standpunkt aus der erhöhte Verzehr von Vollkornbrot durchaus zu begünstigen. Es wird alles davon abhängen, ob es gelingt, ein würziges Vollkornbrot wie es im Norden unseres Vaterlandes und im Rheinland, vor allem auf dem Lande, hergestellt wird, auch in anderen

Provinzen zu bereiten. Wer von Jugend auf das würzige Vollkornbrot genossen hat, ist von dem, was an anderen Stellen als solches angeboten wird, enttäuscht und lehnt es wegen seines faden Geschmacks ab.

Neben dem Brot ist unter den Kohlehydratträgern die *Kartoffel* am weitesten verbreitet. In Deutschland kommen auf den Kopf im Jahre rund 100 kg. Daß die Kartoffel ein vollwertiges Nahrungsmittel ist, wurde bereits unter Hinweis auf die Untersuchungen HINDHEDES gesagt (S. 673, mit der Einschränkung, daß das in ihr enthaltene Eiweiß eine unbefriedigende Oxydationslage im Zwischenstoffwechsel nach BICKEL ergibt). Die Kohlehydrate werden fast quantitativ, das Eiweiß zu $\frac{4}{5}$ ausgenutzt. Von großer Wichtigkeit ist der Gehalt an Vitamin C und an Mineralien, besonders Eisen. Die Nährwerte der Kartoffeln werden am besten beim Kochen in der Schale in den sog. Pellkartoffeln ausgenutzt. Schälen und längeres Verweilen im Kochwasser führen zu erheblichen Verlusten an Mineralien und Vitaminen. Während die ungeschälten Kartoffeln bei kochendem destilliertem Wasser 25,7% Kalk, 4,7% Kali und 7,5% Phosphorsäure abgeben, verlieren die geschälten Kartoffeln bei gleicher Behandlung 20,2% Kalk, 25,4% Kali und 12,6% Phosphorsäure. Die Vitaminverluste sind noch wesentlich größer. Die wichtigsten Eigenschaften der Kartoffelknolle als Lebensmittel und Rohstoff haben KRÖNER und VÖLKSEN monographisch bearbeitet.

Nächst Brot und Kartoffeln ist unter den Kohlehydraten der Nahrung der *Zucker* zu nennen. Im Mittelalter und noch weit in das 18. Jahrhundert hinein war der Zucker als Einfuhrartikel eine teure Ware, deren Genuß als Symbol des Luxus galt (HINTZE). Durch den zunehmenden Verbrauch von Kaffee, Tee und Schokolade hat sich auch der Zuckerverbrauch erheblich gesteigert. Er beträgt für die Jahre 1929—1931 in Deutschland 26 kg pro Kopf und Jahr. Von 100 Calorien unserer Nahrung kommen rund 9 auf Zucker. Fraglos trägt der hohe Verbrauch von Zucker, der in Amerika 1922 auf 50,5 kg pro Kopf und Jahr gestiegen ist, an der zunehmenden Verbreitung des Diabetes eine Mitschuld.

Neben Brot, Kartoffeln und Zucker spielen die verschiedenen Mehlsorten in der Ernährung eine Rolle. Für sie gilt dasselbe was über das Brotgetreide und die daraus hergestellten Gebäcke gesagt wurde. In den *Früchten* ist der Kohlehydratgehalt so gering, daß er quantitativ in unserer Ernährung kaum eine Rolle spielt. Nur die getrockneten Früchte (Äpfel 60, Datteln 73 und Feigen 61 Kohlehydrate pro 100 g) haben einen höheren Nährwert. Unter den *Gemüsen* sind es vor allem die Leguminosen, Bohnen, Erbsen, Linsen, Soja, welche um 50% Kohlehydrate enthalten und damit als Nährwertträger von Bedeutung sind.

Die Fette in der Nahrung.

Die wesentlichen Fettträger unserer Nahrung sind Milch und Milchderivate, Rahm, Butter, Fettkäse. Daneben spielt die Margarine eine große Rolle. Die Zusammensetzung der Margarine ist eine sehr ungleichmäßige, was mit dem wechselnden Angebot an Rohmaterial (Kokosöl, Walfett) zusammenhängt. Auch der Gehalt an unverseifbaren und schwer resorbierbaren Substanzen schwankt in der Margarine. Neuerdings ist es gelungen, Fettsäuren durch Oxydation paraffinischer Kohlenwasserstoffe herzustellen und daraus durch Veresterung mit Glycerin Fette zu machen. WIETZEL hat bereits 1926 solche Fette an Ratten verfüttert und seit 1936 die Fütterungsversuche an Hunden, Schweinen, Kälbern, Ziegen und Lämmern in verstärktem Maße fortgesetzt. WIETZEL hat keinerlei Schädigung durch das synthetische Fett bemerkt, sofern für genügende Vitaminzufuhr gesorgt wurde. Das Fett ist geschmacklich einwandfrei und wurde von WIETZEL und anderen Untersuchern ohne Schaden vertragen. Da bei der Herstellung des Kunstfettes auch Oxysäuren, Ketosäuren und Dikarbonsäuren auftreten, wurde 1938 von THOMAS und 1941 von HANSON die

Frage geprüft, ob solche Dikarbonsäuren auch im menschlichen Harn nach Genuß von synthetischem Fett nachweisbar sind. Die Frage ist zu bejahen. HANSON konnte nach Verzehr seines Versuchsfettes neben geringen Mengen der Dikarbonsäuren Adipin-, Pimelin-, Kork- und Azelainsäure auch Bernsteinsäure als solche identifizieren. Da nach dem Gesetz der isodynamen Vertretung der Nährstoffe die Fette durch Kohlehydrate und Eiweiß vertreten werden können, ist die Frage aufgetaucht, ob der Mensch vollkommen *fettfrei* leben könne. Die Frage ist wohl dahin zu beantworten, daß ein Minimum von Fett etwa 5—10 g pro Tag in der Nahrung schon aus dem Grunde enthalten sein muß, weil die Fette und Öle als wichtige Träger und Transportmittel der Lipovitamine zu wirken haben. Wenn kein Fett in der Nahrung enthalten ist oder das Fett nicht genügend ausgenutzt werden kann (s. Kapitel Sprue), kommt es zu Erscheinungen der Hypovitaminosen. Vor allem macht sich der Mangel an fettlöslichen Vitaminen (Lipovitaminen) geltend. Neben den bekannten Lipovitaminen A, D hat neuerdings das Vitamin K eine klinische Bedeutung gewonnen, besonders dann, wenn durch Abschluß der Galle vom Darm das Vitamin K nicht resorbiert werden kann.

Der Mineralgehalt der Nahrung.

Der Mineralstoffwechsel ist ein Stiefkind der Physiologie und Pathologie der Lebensvorgänge. ALBU und NEUBERG haben 1905 sich erstmalig bemüht, unser Wissen auf diesem Gebiete nach leitenden Gesichtspunkten zusammenzufassen und kritisch zu sichten. Sie haben ein großes Tabellenmaterial über den Mineralstoffgehalt der vegetabilischen und animalischen Nahrungs- und Genußmittel vorgelegt, auf das hier verwiesen sei. Etwa 30 Jahre später hat KLINKE über den Zuwachs unseres Wissens hinsichtlich des Mineralstoffwechsels in der Physiologie und Pathologie monographisch berichtet. Neuere Analysenmaterial der Nahrungs- und Genußmittel mit besonderer Berücksichtigung der *Aschenbestandteile*, hat RAGNAR BERG 1929 vorgelegt.

Schon die alte Humoralpathologie hat in den Flüssigkeiten des Körpers und den darin gelösten Substanzen die Ursache der Krankheiten gesucht. Die später an ihre Stelle tretende Cellularpathologie sah das Blut als „flüssiges Gewebe“ an und das Hauptinteresse galt den zelligen Elementen des Blutes. Die flüssige Masse des Serums hat, abgesehen von den Problemen der Immunlehre und der Gerinnung, weniger Interesse gefunden. Die physikalische Chemie ist seit etwa 3 Dezennien am Werke, hier erneut eine weitgreifende Wandlung herbeizuführen. Die Moleküle, die Ionen und die Kolloide sind die Einheiten der physiko-chemischen Forschung, wie sie in ihrer Anwendung und Bedeutung für die Pathologie und Therapie erstmalig von SCHADE zusammenfassend dargestellt wurde.

Mit einer erstaunlichen Zähigkeit werden die H-, OH-, Na-, K- und CA-Ionen im Serum konstant erhalten, eine Gesetzmäßigkeit, die SCHADE unter dem Begriff der *Isionie* beschrieben hat, während unter dem Begriff der *Isotonie* die Konstanterhaltung des osmotischen Drucks auf der dem menschlichen Serum spezifischen Höhe verstanden wird.

Die Isotonie beruht auf der gleichmäßigen molekularen Konzentration des Serums, an welcher der Körper mit einer bewunderswerten Beharrlichkeit festhält. Zuverlässige Analysen über den Gehalt des Serums an Lösungsbestandteilen haben ALBU und NEUBERG und für das Serum verschiedener Säugetiere ABDERHALDEN gegeben.

Aschenanalysen der Nahrungsmittel und der Se- und Exkrete unterrichten uns über die *Mineralstoffbilanz*. Es muß aber betont werden, daß die *chemische* Analyse der Serumachse uns keinen exakten Aufschluß über die Menge der

darin gelöst gewesenen Salze bzw. Ionen gibt. Die chemische Analyse mißt, worauf GÜRBER zuerst hingewiesen hat, die Gesamtmenge aller vorhandenen Mineralsubstanzen. Sie läßt aber offen, wieviel sich davon *in echter Lösung* oder *in chemischer Bindung* (z. B. am Eiweiß) befand. GÜRBER hat zur Ergänzung der Serumsveraschung seine Dialysenmethode ausgearbeitet. Bei diesem Vorgehen werden die Salze des Serums unter Trennung von den Serumkolloiden in das Dialysat übergeführt und dort erst chemisch analysiert. Nach dem heutigen Stande unseres Wissens sind auch die mit dieser Methode erhaltenen Resultate nicht mehr als ausreichend anzusehen. Mit fortschreitender Dialyse werden immer mehr Ionen aus ihrer Adsorptionsbindung am Eiweiß frei, so daß sie schließlich im Überschuß ins Dialysat gelangen. Gegen Schluß der Serumdialyse fallen die Globuline aus, was ein abnormes Festhalten von Salzen bewirkt. Einwandfreie Resultate liefert die *Kompensationsdialyse*, die von MICHAELIS und RONA ausgearbeitet wurde.

Neben der Aufstellung einer *Mineralbilanz* durch Bestimmung der Ein- und Ausfuhr können uns Mineralanalysen des Blutes und der Körpersäfte Aufschluß über die intermediären Vorgänge beim Mineralstoffwechsel geben. Schließlich würden noch zuverlässige Organanalysen in und nach den verschiedenen Krankheitszuständen unser Wissen über den Mineralstoffwechsel erheblich bereichern. Solche liegen aber bisher nur in sehr bescheidenem Umfange vor. Es ist vielleicht nicht unwichtig zu betonen, daß die Schwierigkeiten eines tieferen Eindringens in den Mineralstoffwechsel vor allem *methodische* sind. Sollen Bilanzen aufgestellt werden, so ist es nicht angängig, sich nach den Tabellenwerten zu richten und daraus die Mineralzufuhr zu errechnen, denn es ist klar, daß die Hauptmineralträger der Nahrung, das Obst und die Gemüse und das Vollkornbrot, in ihrer Aschenzusammensetzung ständigen Schwankungen unterliegen, die durch Düngung, Besonnung, Bewässerung und andere Faktoren begründet sind. Für eine laufende Gesamtaschenanalyse der Nahrung reichen aber weder die personellen noch die technischen Mittel der meisten klinischen Laboratorien aus.

Der Gesamtaschengehalt des menschlichen Körpers wird nach den alten Analysen von BISCHOFF und VOLKMANN auf 4,3—4,4% angegeben, d. h., daß der Körper eines 70 kg schweren Menschen ungefähr 3 kg Asche enthält. $\frac{5}{6}$ davon — also etwa 2,5 kg — entfallen auf das Skelet, der Rest zur Hälfte auf die Muskeln; das übrige auf Gewebe, Blut und Säfte. Aus dem hohen Mineralgehalt des Skelets ist zu schließen, daß der Knochen nicht nur statische Funktionen zu erfüllen hat, sondern daß er das *Zentralorgan für die Regulation des Mineralstoffwechsels* überhaupt darstellt. Aus dieser großen Materialreserve des Skelets bezieht der Körper in Notzeiten seine Mineralien. GAMBLE, ROSS und TISDALL haben an Epilepsiekranken während des *Hungers* genauere Untersuchungen über das Verhalten der Basenausfuhr durch den Harn ausgeführt. Die Verfasser berechnen die Menge der Alkalien, die dem aus dem N-Verlust zu erschließenden Muskel- und Gewebsabbau entsprechen würden.

In einem 15tägigen Hungerversuch finden sie folgendes Verhältnis der gefundenen Mineralausscheidung zu der aus dem Eiweißzerfall berechneten:

Tabelle 22. 15 Tage dauernder Hungerversuch, Perioden zu 3 Tagen.

	I. Periode	II. Periode	III. Periode	IV. Periode	V. Periode
Natrium	3,6	1,8	0,3	0,7	0,6
Kalium	1,7	1,3	0,9	1,0	1,1
Magnesium	1,8	1,6	1,1	1,0	0,9
Calcium	5,0	12,5	13,4	10,5	11,3

Die Zahlen der Tab. 22 lehren die verschiedene Herkunft der einzelnen Substanzen. Die Natriumausscheidung wird zunehmend geringer, das Natrium hat regulatorische Funktionen im Körper zu verrichten, es muß daher eine gewisse Menge zur Aufrechterhaltung des physikalisch-chemischen Gleichgewichtes in Blut und Geweben zur Verfügung gehalten werden. Kalium und Magnesium als wichtigste Zellmineralien gehen der Gewebseinschmelzung nahezu parallel. Eine wichtige Ausnahme macht das *Calcium*, das mit zunehmender Dauer des Hungerversuchs in einer Menge ausgeschieden wird, welche diejenige, die aus den eiweißhaltigen Geweben stammen, weit übertrifft. Die Autoren erklären diese Tatsache damit, daß das ionisierte Calcium bei Mangel an Alkali Säure zu binden hat. Dafür wird aber soweit als möglich Natrium im Körper zurückgehalten, weil es im intermediären Stoffwechsel bedeutend vielseitiger verwendbar ist als das durch seine geringe Löslichkeit schwerfällige Calcium (KLINKE). Daß Calcium im Verhältnis zur Stickstoffausscheidung in so viel höherem Maße ausgeschieden wird, zeigt an, daß es aus dem eiweißarmen Knochen stammt.

Da im Blute nach den Untersuchungen von MORGULIS und BELLMANN während des *Hungers* keine wesentliche Verschiebung der Elektrolyte eintritt, ist mit den hohen Calciumverlusten durch den Harn der wichtige Tatbestand festgestellt, daß das Blut in Notzeiten seinen Mineralbestand aus dem Skelet immer wieder ergänzt.

Zustände, wie z. B. die *Acidose*, werden also zu einer Demineralisation des Knochens führen müssen. Wachstum und Gravidität stellen naturgemäß besonders hohe Anforderungen an den Mineralstoffwechsel, denn die Neubildung von Geweben erfordert eine dauernde Zufuhr von Mineralstoffen, welche zu den wichtigen *Baustoffen* gerechnet werden müssen. So ist es erklärlich, daß gerade im Säuglings- und Kindesalter der Baustoffwechsel die gesamte Mineralstoffbewegung beherrscht. Untersuchungen über den *Mineralansatz* im *Kindesalter* sind verschiedentlich durchgeführt worden. WENDT hat die wichtigsten Daten aus der Literatur zusammengestellt, die in Tabelle 23 zusammengefaßt sind.

Sehr unbefriedigend sind die bisherigen Resultate über die Mineralbilanzen in der *Gravidität*. Die positiven Bilanzen für Phosphor und Magnesium sind nach KEHRERS Zusammenfassung als gesichert anzunehmen. Dagegen ist über das sehr wichtige Verhalten der Calciumbilanz bisher keine Einigkeit erzielt. Der Verbrauch an Calcium durch Foet und Placenta soll nicht so groß sein, daß er rein bilanzmäßig die osteomalacischen Erkrankungen allein erklären könnte (Einzelheiten s. bei KLINKE).

Der *tägliche Mineralbedarf* des erwachsenen, gesunden Menschen wird von RUBNER folgendermaßen angegeben: Phosphorsäure 4,47 g, Kalium 4,4 g, Magnesium 0,57 g, Kalk 1,22 g, Eisen 0,15 g.

Um diesen Bedarf zu decken, hat RAGNAR BERG folgende Faustregel gegeben: „Man esse 5—7mal so viel Kartoffeln, Wurzeln, Gemüse und Früchte wie alle anderen Nahrungsmittel zusammen, esse einen Teil der Vegetabilien täglich roh und verzehre nicht mehr als höchstens einen halben Liter Milch täglich.“ Wenn diese Vorschläge in der täglichen Ernährungspraxis auch nicht immer realisiert werden können, so zeigen sie doch, daß wir mit Kartoffeln, Obst und

Tabelle 23. Mineralansatz im Kindesalter nach WENDT.

Stoff	Totalretention	Retention/kg Körpergewicht
Na . . .	negat. bis 0,185	negat. bis 0,060
K . . .	0,105—0,446	0,023—0,084
Ca . . .	0,049—0,657	0,015—0,086
Mg . . .	0,010—0,158	0,001—0,024
P . . .	0,041—0,436	0,006—0,066
Cl . . .	0,062—0,393	0,012—0,069

Gemüse unsern Mineralbedarf praktisch decken können. Wenn Obst und Gemüse wie in den Wintermonaten der Großstadtbevölkerung nicht zur Verfügung stehen, ist, wie oben ausgeführt wurde, auch das Vollkornbrot neben der Kartoffel eine wichtige Mineralquelle.

Die Spurenelemente.

Der angeführte tägliche Mineralbedarf nach RUBNER umfaßt lange nicht alle im gesunden Körper des Menschen und der Tiere vorkommenden Elemente. Sieht man sich die Zusammensetzung unseres Körpers näher an, so zeigt sich, wie Tabelle 24 von VERNADSKY beweist, mit wie wenig Material der lebende Organismus aufgebaut wird. RAGNAR BERG betont, daß nur drei Elemente in Mengen über 10% vertreten sind (Sauerstoff, Kohlenstoff und Wasserstoff). Stickstoff und Calcium sind noch mit über 1% vertreten. Magnesium und Eisen aber nur noch mit 0,04 bzw. 0,02%. Mit dieser Aufstellung glaubte man bis vor kurzem die elementaren Bausteine unseres Körpers vollständig zu beschreiben. In den letzten 30 Jahren hat man noch eine Reihe weiterer Elemente, die zusammen nur $\frac{1}{4}$ % von unserm Körper ausmachen, also nur in Spuren darin vorkommen, aufgefunden. Man hat sie mit Recht als *Spurenelemente* bezeichnet.

Tabelle 24. Zusammensetzung des Menschenkörpers (nach VERNADSKY).

	Gewicht %		Atome %
Sauerstoff	65,04	Wasserstoff	62,99
Kohlenstoff	18,25	Sauerstoff	25,48
Wasserstoff	10,05	Kohlenstoff	9,53
Stickstoff	3,15	Stickstoff	1,141
Calcium	1,40	Calcium	0,224
Phosphor	0,80	Phosphor	0,161
Kalium	0,27	Natrium	0,07
Natrium	0,26	Chlor	0,043
Chlor	0,25	Kalium	0,042
Schwefel	0,21	Schwefel	0,039
Magnesium	0,04	Magnesium	0,01
Eisen	0,02	Eisen	0,02

In jeder Bodenart kommen so ziemlich die meisten auf der Erde überhaupt vorkommenden Elemente vor. Neben wenigen Hauptelementen sind die andern darin nur in Spuren vertreten, welche von dem durchsickernden Wasser allmählich gelöst werden. BERG sagt daher mit Recht, daß auch das einfachste Quellwasser, das nur wenige Milligramm Trockensubstanz enthält, als *Mineralwasser* von außerordentlich geringer Konzentration aufzufassen sei. Die Pflanzen nehmen die zu ihrem Aufbau notwendigen unorganischen Bestandteile aus dem Wasser auf, wobei die Wurzeln ein erstaunliches Unterscheidungsvermögen entwickeln. Auf der einen Seite halten sie sich unnötige Elemente fern, auf der andern Seite können sie Elemente, die zum Aufbau notwendig sind, in sich gegenüber der Bodenlösung stark konzentrieren. Mit den Pflanzen nehmen die Tiere, soweit sie Pflanzenfresser sind, die Spurenelemente auf. Die Fleischfresser verleihen sich die Spurenelemente auf dem Umwege über die pflanzenfressenden Tiere ein. Bei der Untersuchung der Tiere und des menschlichen Körpers sind also so ziemlich alle Elemente, die in der Bodenlösung vorhanden sind, zu erwarten. Das Problem, das für viele der Spurenelemente noch der Lösung harrt, ist nun folgendes: Es ist zu entscheiden, welche der Spurenelemente *lebensnotwendig* und welche gewissermaßen nur als *Passanten* durch

den Körper aufzufassen sind. Tierversuche, die man zur Entscheidung dieser Frage angestellt hat, haben mit allergrößten technischen Schwierigkeiten zu kämpfen. Metallkäfige sind ungeeignet, da das Metall praktisch immer durch Spurenelemente verunreinigt ist. Erst seitdem man Käfige aus Glas oder Porzellan benutzte, ist man hier weitergekommen. Die zweite Schwierigkeit besteht darin, ein von Spurenelementen freies Futter herzustellen. Eine dritte Schwierigkeit begegnet dem Experimentator in der Notwendigkeit, das Schicksal einer mit von Spurenelementen freien Kost gefütterten Tierreihe über *Generationen* zu verfolgen. Es zeigte sich nämlich, daß z. B. daß bei Zugabe von Kupfer und Eisen zu Versuchsnahrung, die Tiere anscheinend normal sich entwickelten und fortpflanzten. Aber in der zweiten Generation war die Fortpflanzung bereits erloschen (KEIL und NELSON). Wurden jetzt Spuren von Mangan, Aluminium und Silicium hinzugefügt, so wurde die Nachkommenschaft wieder trüchtig, und blieb anscheinend gesund, bis sich in der fünften Generation verminderte Lebensfähigkeit und vollkommene Sterilität zeigte. BERG hat in seiner Monographie die Spurenelemente über die Ergebnisse aus 662 Arbeiten, welche sich mit der Analyse und Bedeutung der Spurenelemente befassen, berichtet. Nach dem heutigen Stande unserer Kenntnisse müssen folgende Spurenelemente als *lebensnotwendig* betrachtet werden: Eisen, Aluminium, Mangan, Zink, Kobalt, Nickel und Kupfer sowie die Metalloide Arsen, Bor, Silicium, Fluor, Brom und Jod. Für die menschliche Pathologie haben unter den Spurenelementen vor allem das *Eisen*, das *Kupfer*, das *Zink*, die *Kieselsäure*, das *Brom* und das *Jod* Bedeutung gewonnen.

Daß das **Eisen** lebensnotwendig ist, ist den Ärzten lange bekannt. Die größte Eisenmenge des Blutes ist in den roten Blutkörperchen vorhanden. Man glaubte lange Zeit, daß das Serum eisenfrei sei. Diese Auffassung ist irrig, wie vor allem Untersuchungen von HEILMEYER und meinem Mitarbeiter PLÖTNER gezeigt haben. Wir wissen heute, daß das 3wertige Eisen von der Schleimhaut unseres Verdauungskanalns überhaupt nicht resorbiert wird. Therapeutisch wirksame Eisenpräparate müssen also 2wertig sein.

Durch die Bestimmung des Serumeisengehaltes ist es möglich geworden, die Anämien in *Eisenmangelanämien*, Asiderosen und andere Anämieformen einzuteilen. Als Serumeisen wird alles Nichthämoglobineisen des Blutes bezeichnet. Als Normalwerte finden sich bei den Männern 125 γ -%, bei Frauen 90 γ -%. Nach akuten und chronischen Blutverlusten kann eine echte Eisenmangelanämie eintreten. Die Serumeisenwerte sinken bis auf 10% ab. Auch die achlorhydrische Anämie wird ebenso wie die Chlorose als echte Eisenmangelanämie aufgefaßt. Die Ursache des Mangels liegt nicht in einem ungenügenden Eisenangebot mit der Nahrung, sondern in dem mangelhaften Resorptionsvermögen des Magen-Darmtraktes für Eisen.

Eine weitere Ursache liegt in dem mangelhaften Reduktionsvermögen des Magens bzw. Darms um Ferrieisen zu dem allein gut resorbierbaren Ferroeisen zu reduzieren. Bei Eisenmangelanämien treten im Blute porphyrinhaltige fluoreszierende Erythrocyten auf, wie SEGEL an meiner Klinik gezeigt hat. Diese Erscheinung des Auftretens von Protoporphyrin in den Blutkörperchen wird als Folge des Eisenmangels aufgefaßt. Wenn dem Knochenmark nicht genügend Eisen zum Hämoglobinaufbau zur Verfügung steht, kann das Protoporphyrin durch Einbau von Eisen nicht in Hämin und weiter in Hämoglobin verwandelt werden. Die für unser Leben notwendige tägliche Eisenmenge ist nicht bekannt. Nach der Literatur wird eine tägliche Aufnahme von 10,8 mg ionisiertem Eisen beim Mann und von 7,9 mg bei der Frau angenommen. Die Gesamteisenmenge der Nahrung soll zwischen 10 und 20 mg pro Tag betragen. Da alle unsere Nahrungsmittel, vor allem die tierischen, eisenhaltig sind, kommt

es zu echten Mangelercheinungen nur unter besonderen Bedingungen. Zum Beispiel ist der Eisengehalt der Milch für die Bedürfnisse des wachsenden Organismus zu gering, die Eisenbilanz ist daher anfänglich immer negativ. Die notwendige Eisenmenge für Kinder wird von DANIELS und WRIGHT mit 0,6 mg Fe pro kg Körpergewicht berechnet. Kinder, die nur mit Milch aufgezogen werden, werden leicht anämisch. Dem Säugling steht in der Leber ein großer Vorrat von Eisen zur Verfügung, der aber mit Abschluß der Säuglingszeit erschöpft ist. Durch Zufuhr von Eisenpräparaten (Ferrostabil, Ceferro) kann diese Milch-anämie rasch geheilt werden.

Die größte Menge des überschüssigen Nahrungseisens wird, wie das im Stoffwechsel freiwerdende Eisen, durch den Darm ausgeschieden. Die täglich mit dem Harn zu Verlust gehende Eisenmenge beträgt etwa 1 mg. Nur bei stärkerem Blutzerfall werden höhere Werte gefunden.

In innigen Beziehungen zur Blutbildung steht neben dem Eisen das **Kupfer**. Wenn Kupfer auch nicht im Blutfarbstoff enthalten ist, so ist seine Anwesenheit doch für die Bildung von Hämoglobin erforderlich. Auch im Blut findet sich Kupfer. Es ist zu $\frac{1}{5}$ im Serum, zu $\frac{4}{5}$ in den Zellen enthalten. Kupferreiche Nahrung soll die Bildung des roten Blutfarbstoffs steigern. Kinder sollen täglich die Zufuhr von 0,6 mg Eisen und 0,1 mg Kupfer für die Blutbildung verlangen. Von den Organen sind Lunge, Leber und Herz besonders kupferreich. Die Leber des Erwachsenen enthält etwa 5,7 γ , die des Fetus aber 67,9 γ Kupfer. Es kommt also nicht allein zu einer Eisen-, sondern auch zu einer Kupferspeicherung in der Leber des Fetus. Das Kupfer wird verhältnismäßig leicht vom Darmkanal aufgesogen; in größeren Mengen genommen, ist das Kupfer ein Brechmittel und veranlaßt Durchfälle. Tötliche Kupfervergiftungen sind unbekannt. Die Hauptmenge des Nahrungskupfers wird durch die Leber mit der Galle ausgeschieden, in Gallensteinen hat man einen Kupfergehalt bis zu 1% gefunden (KEIL und NELSON). Außer für die Blutbildung ist das Kupfer für die Aktivierung der Katalase und der Enzyme von Bedeutung.

Das **Zink** ist der Klinik vor allem durch das Eintreten des Gießfiebers nach Einatmen von Zinkdämpfen bekannt. Trotzdem hier nur minimale Mengen in den Körper hineingelangen können, werden die Arbeiter im Gießfieber stark geschwächt. Auf der anderen Seite weiß man, daß man an Katzen und Hunden täglich bis etwa 1 g Zinkoxyd ohne Schaden verfüttern kann (ABDERHALDEN und BERTRAM). Zink ist in den Kulturböden stark verbreitet, sie enthalten durchschnittlich 28 mg pro kg Boden. Es ist daher begreiflich, daß Zink in allen Pflanzen und tierischen Organen gefunden wurde. Bei sog. zinkfreier Ernährung wird die Lebensdauer der Versuchstiere auf ein Viertel verkürzt. Das Zink wird leicht vom Organismus aufgenommen und durch die Darmwand ausgeschieden. Die Wirkung von Enzymen wie Diastasen, Proteinasen und Saccharasen sollen ihrem Gehalt an Zink parallel gehen und durch geringe Zinkgaben verstärkt werden können.

Bemerkenswert ist in diesem Zusammenhange der *Zinkgehalt des Insulins*. Das Pankreas der Tiere und des Menschen soll Zink enthalten, und zwar in Abhängigkeit von der Nahrung. SCOTT und FISHER verfütterten an eine Gruppe von 15 Katzen 3—4 Monate lang täglich 0,25—0,50 g Zinkoxyd. 15 andere Tiere wurden unter gleichen Ernährungsverhältnissen aber ohne Zinkzufuhr gelassen. Katzen, welche 12—16 Wochen lang mit Zinkzusatz ernährt wurden, hatten durchschnittlich 900 g an Gewicht verloren. Der Zinkgehalt in Pankreas und Leber pro g Organ war ungefähr 7—15mal größer als bei den entsprechenden Organen der Kontrolltiere. Das Gewicht der Leber änderte sich nicht, jedoch nahm das *Gewicht des Pankreas* der mit Zink behandelten Katzen gegenüber

den Kontrolltieren etwa um die Hälfte ab. Interessanterweise war der Totalgehalt an Insulin in Pankreas jeder Gruppe annähernd der gleiche.

Der Zinkgehalt je g Bauchspeicheldrüse soll bei *Diabetikern* um rund 50% niedriger als bei Nichtdiabetikern liegen. Die Gesamtmenge an Zink in den Bauch-

Tabelle 25. The insulin and the zinc content of the pancreas of non-diabetics.

Patient number	Sex	Age years	Cause of death	Time elapsing between death and autopsy hours	Weight of pan- creas grams	Insulin per gram of pancreas units	Total insulin per pan- creas units	Zinc per gram of pan- creas mgm.	Total zinc per pan- creas mgm.	Zinc per gram of liver mgm.
1	M.	12	Auto accident	10	44	2.1	92	0.18	7.9	0.25
2	M.	14	Auto accident	9	116	1.9	220	0.13	15.1	0.22
3	M.	15	Drowned	12	40	2.5	100	0.13	5.2	0.25
4	F.	19	Auto accident	10	68	1.8	122	0.13	8.8	0.25
5	M.	33	Auto accident	10	97	1.4	136	0.12	11.6	0.16
6	F.	35	Street car accident	12	120	1.0	120	0.09	10.8	0.26
7	M.	38	Fractured skull	12	74	3.8	279	0.15	11.1	0.19
8	M.	47	Alcoholic poisoning	10	248	0.6	149	0.20	59.6	0.18
9	M.	52	Alcoholic poisoning	5	150	1.6	210	0.18	27.0	0.25
10	M.	55	Suicide	4	115	2.6	299	0.14	16.1	0.30
11	M.	56	Fractured skull	8	115	2.0	230	0.24	27.6	0.26
12	M.	60	Auto accident	11	125	1.1	137	0.10	13.8	0.24
13	M.	72	Struck by train	12	263	0.8	210	0.11	28.9	0.15
14	M.	75	Coronary thrombosis	10	101	1.2	121	0.10	10.1	0.16
Average		41.2		9.6	119.7	1.7	173	0.14	18.1	0.22

Tabelle 26. The insulin and the zinc content of the pancreas of diabetics.

Patient number	Sex	Age years	Complications other than diabetes	Duration of diabetes years	Weight of pancreas grams	Insulin per gram of pancreas units	Total insulin per pancreas units	Zinc per gram of pancreas mgm.	Total zinc per pancreas mgm.	Zinc per gram of liver mgm.	Remarks
15	F.	12		7	41	< 0.08	< 3	0.07	2.9	0.19	Severe diabetic
16	F.	19	Anuria	1	94	0.1	10	0.09	8.5	0.18	
17	M.	28	Pneumonia	10	70	< 0.03	< 3	0.09	6.3	0.17	Mild diabetic; fatty pancreas
18	M.	44	Tuberculosis	5	64	0.3	19	0.09	5.8		Moderately severe diabetic
19	M.	46	Septicemia	10	130			0.06	7.8		Pancreas preserved in formalin
20	M.	55	Hyper- thyroidism	1	86	0.3	26	0.10	8.6		Mild diabetic
21	F.	56	Pneumonia	5	65	0.7	45	0.06	3.9	0.15	Mild diabetic
22	M.	56	Hypertension	7	75	0.5	38	0.05	3.7	0.09	Mild diabetic
23	M.	61	Coronary thrombosis	16	149	0.5	75	0.05	7.5	0.14	Mild diabetic; fatty pancreas
24	F.	62	Adrenal tumor		85	0.4	34	0.08	6.8	0.16	
25	M.	63	Septicemia	8	120	0.8	96	0.04	4.8	0.17	Mild diabetic
26	F.	63	Carcinoma	3	190	0.1	19	0.05	9.5	0.20	Fatty pancreas
27	F.	63	Carcinoma	4	70			0.10	7.0		Pancreas preserved in formalin
28	F.	65	Arterio- sclerosis	12	95	0.3	28	0.07	6.7	0.22	Mild diabetic
29	F.	71	Arterio- sclerosis	12	80	0.5	40	0.08	6.4	0.14	Mild diabetic
30	M.	72	Auricular fibrillation	8	120	0.2	26	0.04	4.8	0.29	Moderately severe diabetic
31	F.	74	Chronic myo- carditis		110	0.2	26	0.11	12.1	0.19	
32	F.	76	Arterio- sclerosis	8	85	1.9	162	0.04	3.4		Moderately severe diabetic
Average		55		7	96	< 0.4	< 40	0.07	6.5	0.18	

speicheldrüsen von Diabetikern erreicht kaum ein Drittel derjenigen die Stoffwechselfgesunde aufweisen. Es fehlen jeder Drüse rund 11,0 mg Zink (SCOTT und FISHER).

Ich gebe wegen der Wichtigkeit der Befunde die Originaltabellen von SCOTT und FISHER hier wieder (s. Tabelle 25 und 26). Man sieht, daß der Totalzinkgehalt des Pankreas bei nichtdiabetischen Individuen fast regelmäßig weit über dem Wert der bei Diabetes gefundenen Zinkmengen liegt.

Neuere Untersuchungen von EISENBRAND, SIENZ und WEGEL über den Zinkgehalt menschlicher Pankreasdrüsen und das Bindungsvermögen des Insulins für Zink kommen zu *anderen* Resultaten. Sie fanden:

γ Zink in 1 g Frischdrüse.

	Geringster Wert	Höchster Wert	Verhältnisse
Nichtdiabetiker . . .	7,2	187,0	1:26
Diabetiker	3,1	36,4	1:12

Untersuchten sie aber die fettfreie Drüse, so ergab sich folgendes:

Mittelwerte für den Zinkgehalt in γ /1 g.

	Frischdrüse	Fettfreie Drüse
Nichtdiabetiker	24,2	30,6
Diabetiker	16,0	25,3

Diesen Unterschieden in der fettfreien Drüse kommt keine reale Bedeutung zu.

Auch andere endokrine Organe sind reich an Zink. So enthält der Hirnanhang des Menschen 112 mg, die Schilddrüse durchschnittlich 12,6 mg, der Hoden 12,3 mg. Während im Pankreas nur 1,6—5,6 mg in 100 g Trockensubstanz von SIMAKOV gefunden wurden. Das Lebensalter scheint auf den Zinkgehalt der untersuchten Drüsen keinen Einfluß zu haben. Die großen quantitativen Unterschiede des Zinkgehaltes dieser Drüsen lassen vermuten, daß das Zink für den hormonalen Stoffwechsel des Körpers eine gewisse Bedeutung hat.

Eine große und kaum noch übersehbare Literatur ist über die Bedeutung des Jods in der Nahrung entstanden. Die Hauptquelle für dieses Element soll die Luft sein. Das Jod gelangt durch Verdunsten und Versprühen von Meerwasser in die Luft hinein. Das Meerwasser ist sehr reich an Jod. Der Gehalt an Jod aber sehr wechselnd. Von 8—19 γ im Liter (STOKLASA) — 40—70 γ im atlantischen Ozean (REITH). Quellwasser ist im allgemeinen sehr arm an Jod, und zwar um so ärmer, je härter das Wasser ist (BLEYER). Je weiter ein Ort vom Meer entfernt ist und je höher er über dem Meere gelegen ist, desto jodärmer ist auch seine Luft. Mit den Niederschlägen wird das Jod von den Pflanzen und Lebewesen aufgenommen, die *Pflanzen* sind um so jodärmer, je weiter vom Meere entfernt sie gewachsen sind. Es befindet sich hauptsächlich in organischer Bindung darin (PFEIFFER). Unter den Tieren, welche der menschlichen Ernährung dienen, sind besonders die Seefische jodreich. Auch hier bestehen große Unterschiede, Dorschtran bei Neufundland enthält durchschnittlich 0,846 mg-% Jod (HOHNES und REMINGTON), während der Tran von norwegischen Dorschen 2—10mal jodreicher sein soll (LUNDE, BÖE und GLOSS).

Der Mensch führt sich das Jod hauptsächlich mit tierischer und pflanzlicher Nahrung zu, vielleicht auch direkt durch die Luft (REITH). Nach dem oben Gesagten ist es begreiflich, daß die tägliche Jodaufnahme in Meeresnähe, z. B. in Holland, zwischen 100 und 200 γ , in der Schweiz aber nur zwischen 13 und

15 γ schwankt (STURM). Die Jodresorption soll am leichtesten mit dem Lebertran geschehen, in welchem das Jod an Fettsäure gebunden ist. Auch Jodide werden leicht aufgenommen, während pflanzliches und tierisches, also an Eiweiß gebundenes Jod zwar schwerer resorbiert, aber physiologisch weit wirksamer ist (FELLENBERG). Gleichbleibende Jodzufuhr mit der Nahrung führt zu einem Gleichgewichtszustand. Wird weiter mehr Jod zugeführt, so kommt es zu einer Retention in den Organen, die am stärksten bei Kochsalzarmer Nahrung zu sein scheint (HERZFELD-GORMIDOR).

Im menschlichen und tierischen Körper ist das Jod sehr ungleich verteilt. Am jodreichsten sind die endokrinen Drüsen (STURM). Unter ihnen steht wieder an erster Stelle die kleine Schilddrüse, die $\frac{1}{10}$ bis zur Hälfte des gesamten Körperjods enthalten soll. Der Jodgehalt des Blutes wird je nach der angewandten Methodik verschieden hoch befunden. VEIL und STURM geben ihn mit 10 bis 15 γ -%, mein Mitarbeiter MÖBIUS mit 25—30 γ -% an. Die gleichen Werte finden WIDMANN und LÖHR. Die Bestimmung des Blutjodgehaltes hat in letzter Zeit immer mehr an Bedeutung gewonnen. Gesteigerte Schilddrüsentätigkeit (Thyreotoxikose, Morbus Basedow) führt regelmäßig zur Hyperjodämie, verminderte Schilddrüsentätigkeit, wie wir sie beim Myxödem finden, geht mit einem verminderten Blutjodgehalt einher. Eine günstige therapeutische Beeinflussung der Basedowkrankheit, z. B. durch Röntgenbestrahlung, führt meist zu einer Senkung des Blutjodspiegels, wie meine Mitarbeiter MÖBIUS und NOLTE zeigen konnten. Den gleichen Effekt soll die Behandlung mit Vitamin C (LÖHR) oder auch mit Vitamin A (FASOLD und PETERS, WENDT) haben.

Die verschiedene geographische Verteilung des Kropfes hängt sicher mit dem wechselnden Jodgehalt des Bodens und damit der pflanzlichen und tierischen Nahrung zusammen. Welche weiteren Faktoren die Kropfbildung begünstigen, kann hier nicht erörtert werden. Sicher ist nur soviel, daß in wirklichen Kropfgebenden die alimentäre Jodaufnahme wesentlich geringer ist als in kropffreien Landstrichen.

Ebenso wie das Jod ist auch das **Brom** in der Natur weit verbreitet, wenn auch in wesentlich geringeren Mengen als das Jod. Auch bei Pflanzen und Tieren soll es sich fast regelmäßig nachweisen lassen (DAMIENS). Ein gewisses klinisches Interesse hat der Bromgehalt des *menschlichen Blutes* durch die Untersuchungen von ZONDEK und BIER gewonnen. Die Autoren haben normalerweise im Blut etwa 1 mg gefunden, bei Manischdepressiven war der Bromgehalt erniedrigt, ebenso bei einzelnen Fällen von Schizophrenie. Der normale Bromgehalt des Blutes ist in den verschiedenen Altersstufen nach den Untersuchungen von NUTI ungleich. Bei jüngeren weiblichen Personen schwankt er zwischen 0,260 mg-% und 0,920 mg-%, der durchschnittliche Wert betrug 0,572 mg. Bei älteren weiblichen Personen lag der Durchschnittswert bei 0,502 mg-%, bei jüngeren Männern lag der Durchschnittswert bei 0,487 mg-%, bei älteren männlichen Personen bei 0,428 mg-%. Mit einer anderen Methode findet GRÜNINGER bei Erwachsenen 0,2—0,3 mg-% Brom im Blute. Die gefundenen Unterschiede sind einerseits auf die verschiedene Ernährung der Versuchspersonen, andererseits, wie MARGULIES zeigte, durch die verschiedene Untersuchungstechnik bedingt.

Über die Funktionen des Broms im menschlichen und tierischen Organismus besteht noch keine Klarheit. Wenn MORUZZI nach mehrmonatlicher Bromfütterung an junge Hunde eine Herabsetzung der Schilddrüsenfunktion und Senkung des Grundumsatzes findet, so sagt das für die physiologischen Vorgänge wenig. Schon die Tatsache, daß bei seinen Versuchstieren das Wachstum aufhörte und die Sexualfunktionen gestört wurden, zeigt, daß es sich hier um den Erfolg einer chronischen Bromvergiftung gehandelt haben muß. MORUZZI glaubt aus

seinen Versuchen schließen zu dürfen, daß das Brom das Jod aus dem Organismus verdrängt.

Noch weniger klar als beim Brom liegen die Verhältnisse bei den übrigen *Spurenelementen*, welche wir eingangs erwähnten. Weder ihre physiologische noch ihre klinische Bedeutung ist bis heute eindeutig erkannt.

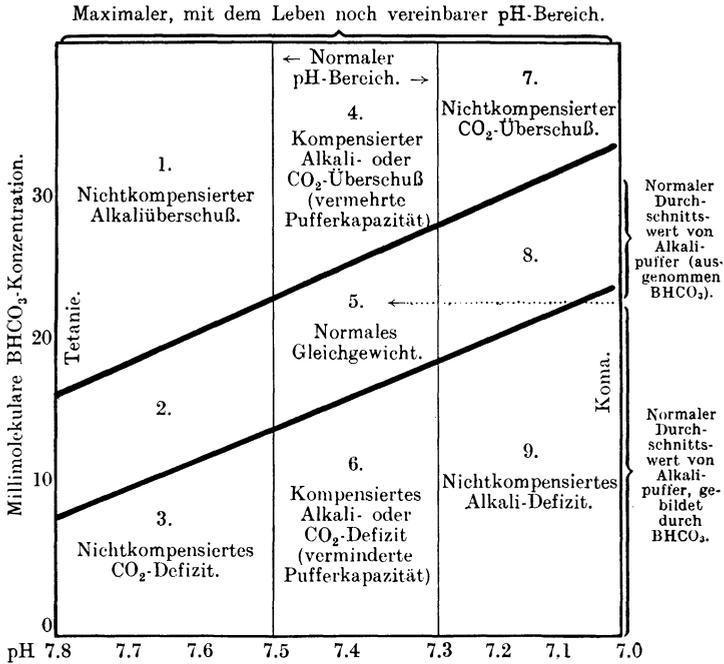
Der Säurebasenhaushalt.

Die Aufrechterhaltung des Säurebasengleichgewichts hängt nicht nur von der Zufuhr der Mineralien mit der Nahrung und ihrer Ausscheidung durch Nieren und Darm ab, sondern ist im weiten Umfange auch von der Atmung abhängig. Wir wissen, daß der periodische Vorgang der Atmung im Wachzustande und im Schlafe ohne das Gefühl des Lufthungers abläuft. Dem Kliniker ist die große *KUSSMAULSche* Atmung im diabetischen Coma besonders geläufig, welche durch vermehrte Abgabe der Kohlensäure die Aufrechterhaltung des Säurebasengleichgewichts trotz bestehender *Azidose* garantiert. Auch wenn unter anderen Umständen saure Stoffwechselprodukte (Milchsäure) sich im Blute anhäufen, wird die Atmung zwecks Abrauchung von Kohlensäure im Interesse der Wiederherstellung des Säurebasengleichgewichts gesteigert. Kommt es durch übermäßige Atmung zur Überventilation, so ist die Folge eine *Alkalose* mit Senkung des Kalkspiegels und ausgesprochenen Symptomen der Tetanie (Überventilationstetanie). Es können also die verschiedensten endogenen und exogenen Vorgänge das optimale Säurebasengleichgewicht im Körper stören. Das endliche Resultat ist, soll das Leben erhalten bleiben, immer die Rückregulation zur Norm. Mineralstoffwechsel und Säurebasenstoffwechsel sind eng miteinander verflochten. Ein ungestörter H^+ -OH-Haushalt ist nicht nur das Produkt der Ordnung im Mineralstoffwechsel, sondern seine Umstellung kann seinerseits wieder Mineralverschiebungen einleiten.

Über nervöse Impulse, die am Atemzentrum eingreifen, kann der Säurebasenstoffwechsel gesteuert werden. Die Aufrechterhaltung der *Isohydrie* ist also ein sehr komplexer Vorgang und bis in ihre letzten Einzelheiten unbekannt. Im Mittelpunkt der Beziehungen zwischen Mineralstoffwechsel und Säurebasengleichgewicht steht das Bicarbonation. Dasselbe stellt im Blut diejenige variable Größe dar, welche die Valenzen zum Ausgleich bringen kann. Das Blut muß als eine Pufferlösung aufgefaßt werden, in welchem der Hauptteil der Pufferung dem Carbonatsystem zukommt. Ein kleinerer Anteil der Pufferaufgaben fällt auf das Hämoglobin, das nur in geringer Menge vorhandene Phosphat dagegen hat nur geringe Bedeutung im Puffersystem des Blutes. Dieses Puffersystem des Blutes wird vor allem durch schwache Säuren in Anspruch genommen. Die wichtigste unter ihnen ist wegen ihrer Beziehungen zur Atmung die Kohlensäure. Neben der Pufferung spielen die Pufferkapazität und die H -Ionenkonzentration (p_H) für die Aufrechterhaltung des Säurebasengewichts eine entscheidende Rolle. Die Pufferung wird definiert als der Widerstand, den eine Lösung jeder Veränderung der H^+ -Konzentration entgegensetzt. Unter Pufferkapazität verstehen *KLINKE* und *LEUTHARDT* die Konzentration der vorhandenen Puffer. Sie läßt sich bestimmen durch Feststellung der Menge Säure oder Lauge, die zur Erschöpfung der Pufferung notwendig ist. In der Klinik haben sich die Begriffe der Alkalosen und Acidosen eingebürgert.

- | I. Alkalosen
durch | II. Acidosen
durch |
|-----------------------------|------------------------------|
| a) <i>Säuredefizit</i> | a) <i>Säureüberschuß</i> |
| 1. Kohlensäure (Hypokapnie) | 1. Kohlensäure (Hyperkapnie) |
| 2. Fixe Säuren | 2. Fixe Säuren |
| b) <i>Basenüberschuß</i> | b) <i>Basendefizit</i> |

Die Verhältnisse werden am besten durch das nebenstehende Schema von VAN SLYKE demonstriert. Wir finden auf der linken Seite des Schemas die Alkalosen mit dem klinischen Folgezustand der Tetanie. Auf der rechten Seite des Schemas finden sich die Acidosen mit dem Coma diabeticum als Beispiel.



Außer der Regulation durch die Pufferungssysteme im Blut und in Geweben und die Atmung, steht dem Körper die Ausscheidungsregulation durch Niere und Darm zur Verfügung. Unter physiologischen Verhältnissen besteht im Körper eine Tendenz zur Basenretention, während der intermediäre Stoffwechsel reichlich Säure bildet. Dieser Säureüberschuß muß durch die Nieren ausgeschieden werden. Das geschieht in 3 Formen: 1. Durch Bindung an Alkali oder Ammonium, 2. durch Phosphatpufferung des Harns ohne wesentliche Erhöhung seiner H^+ -Konzentration, 3. durch Ausscheidung organischer Säuren mit niedriger Dissoziationskonstante (HENDERSON, SPIRO). Das Harnammoniak ist ein Produkt des Eiweißstoffwechsels. Das Verhältnis $\frac{(NH_3) N}{Ges \cdot N}$ soll erlauben, die Tendenz des Körpers zur Säuerung oder Alkalisierung zu messen. Für klinische Zwecke hat sich uns dieser Quotient vor allem bei herannahender Acidose durchaus bewährt. Wenn in den Geweben wenig Alkali zur Verfügung steht, wird bei Acidose eine besonders hohe Ammoniakausscheidung auftreten, weil Alkali für den Kreislauf zurückgehalten werden muß. Im Blute wird auch bei schwerster Acidose das Ammonium zur Neutralisation nur im geringen Umfange in Anspruch genommen. Wenn aus alimentären Gründen oder wegen erhöhten Ansatzes zu wenig Phosphat für die Ausscheidung zur Verfügung steht, wird ebenfalls Ammoniak in größeren Mengen im Harn auftreten.

Umgekehrt kann durch reichliches Angebot von Phosphat wie bei abschließlicher Fleischkost der Ammoniakanteil im Harn zurückgedrängt werden (WASSERMEYER). Die für unseren Zusammenhang entscheidende Frage ist die, ob

durch Darreichung einer sauren oder basischen Diät die aktuelle Reaktion des Blutes und der Gewebe geändert werden kann. BERG lehrt, wie oben bereits bemerkt, daß nur diejenige Kost uns dauernd gesund erhalten kann, welche mehr Äquivalente anorganischer Basen als Äquivalente anorganischer Säurebildner enthält. Eine basenüberschüssige Kost enthalten vor allem Kartoffeln, Milch, Obst und Gemüse, während säureüberschüssige Kost sich aus Fleisch, Käse, Hülsen- und Körnerfrüchten zusammensetzt. BERG meint, daß sich bei säureüberschüssiger Nahrung Schlacken im Körper anhäufen, die ihn zu vielen Krankheiten disponieren. Diesen Behauptungen gegenüber ist festzuhalten, daß sich die *aktuelle Reaktion im Blut und Geweben diätetisch nicht beeinflussen läßt*. In einem gewissen Umfange kann die Stoffwechselrichtung durch saure und basische Diät gesteuert werden. Vor allem ist es möglich, auf die aktuelle Harnreaktion durch die Diät einzuwirken. Es muß in diesem Zusammenhang auch darauf hingewiesen werden, daß das sog. Heilfasten und die SCHROTHSche Heilkost säuernd wirken. Im Blut und in den Geweben ist aber durch die vielen Pufferungsmöglichkeiten die Konstanz des Säurebasengleichgewichts garantiert.

Auch das Verhältnis und die Verteilung von Natrium und Kalium wird vom Organismus in zäher Weise festgehalten. Überreichlich zugeführtes Kalium wird mit dem Harn ausgeschieden. Die Tatsache, daß Kalium schneller in den Harn übertritt als Natrium, hat dazu geführt, bestimmte Kalisalze als Diuretica zu verwenden. Die mit der Rohkost und den Gemüsen reichlich zugeführten Kaliummengen gehen dem Körper also rasch wieder verloren, ohne darin irgend welche Wirkungen zu entfalten. Frische Früchte und Gemüse haben sicher eine Bedeutung als Heilkost, die aber nicht in ihren Mineralien, sondern in den akzessorischen Nährstoffen und den antiphlogistischen Prinzipien, auf die wir später näher eingehen, zu suchen sind.

Eine gewisse therapeutische Bedeutung hat die diätetische Säuerung und Alkalisierung des Harns, vor allem der rasche Wechsel der aktuellen Harnreaktion gewonnen. Man stellt sich vor, daß Wachstum und Ausbreitung pathogener Keime in den Harnwegen an eine bestimmte Wasserstoff⁺-Konzentration des Harns gebunden sind. Das p_H-Optimum für die Entwicklung von Proteus- und Colibacillen liegt bei 6,5. Wieweit es möglich ist auf das Urin-p_H alimentär einzuwirken, soll folgende Tabelle nach MEYER zeigen.

Tabelle 27.

Nüchtern nach etwa	p _H des Urins nach Einnahme von			
	100 g Casein	100 g Olivenöl	100 g Haferflocken	100 g Traubenzucker
15 Min.	5,17	5,05	5,17	5,01
30 „	5,31	5,08	5,06	5,18
50 „	5,40	5,36	5,32	5,12
70 „	6,08	5,43	5,36	5,03
100 „	6,92	5,46	5,74	5,00
130 „	7,39	5,24	6,23	4,98
160 „	7,59	5,13	4,67	4,84
190 „	7,63	5,39	6,00	4,84
220 „	7,28	5,46	5,79	5,00
250 „	7,11	5,31	5,39	4,96
280 „	6,65		5,53	
310 „	6,39			

Diese Zahlen lehren, daß die aktuelle Reaktion des Harns nur in einem bescheidenen Umfange durch die Kost geändert werden kann. Die therapeutische

Einwirkung der „Wechseldiät“ bei Pyelitiden ist unbedeutend. Ich habe die Frage an einem großen Krankenmaterial nachprüfen lassen, ohne die Überzeugung zu gewinnen, daß die Wechselkost *allein* den Krankheitsablauf bei der Pyelitis wesentlich ändert. Diese diätetischen Bemühungen bei den Infektionskrankheiten der Harnwege sind durch die moderne Chemotherapie überholt (Albucid!). Erwähnt sei an dieser Stelle, daß Säuerung und Alkalisierung des Harns in viel größerem Umfange durch Zufuhr bestimmter Salze gelingen. Nach der sauren Seite verschieben Ammoniumchlorid (10—15 g täglich) oder Calciumchlorid (15—20 g täglich), nach der alkalischen Seite Natriumbicarbonat (10—20 g täglich) die aktuelle Reaktion des Harns. Beschränkung der Flüssigkeitszufuhr begünstigt die Säuerung, reichliche Flüssigkeitszufuhr die Alkalisierung. Die Schwankungen in den p_H -Werten, die auf diese Weise zu erreichen sind, erstrecken sich von p_H 5,0 bis etwa p_H 8,0. Neben der Behandlung der Pyelitis haben die säuernden Salze in der Therapie der Tetanie, Epilepsie und Rachitis eine gewisse Bedeutung erlangt. Der nichtkompensierte Alkaliüberschuß (die Alkalose), wie wir sie bei der Tetanie beobachten, soll durch „Säuerung des Organismus“ die motorische und sensible Erregbarkeit herabsetzen und damit die Krampfbereitschaft dämpfen.

In der Diätbehandlung der Tuberkulose hat die HERRMANNSDORFER-SAUERBRUCHSche Kost vorübergehend eine gewisse Bedeutung erlangt; sie besteht aus 90 g Eiweiß, 164 g Fett und 244 g Kohlehydrat. Sie soll möglichst trocken und vitaminreich zubereitet werden. Sie verschiebt die aktuelle Reaktion des Harns ein wenig nach der sauren Seite. Ein sicherer Heilerfolg bei der Lungentuberkulose ist nicht erwiesen. Wirkungen, die man bei der Lupusbehandlung gesehen hat, beruhen wahrscheinlich auf dem reichen Vitamingehalt.

Der Chlor- und Kochsalzstoffwechsel.

Dem Chlor- und Kochsalzstoffwechsel kommt sowohl physiologische wie klinische Bedeutung zu. Der gesunde Körper kann sich mit sehr verschiedenen Kochsalzmengen ins Gleichgewicht setzen. Bei freier Ernährung führen wir uns täglich etwa 10—15 g NaCl mit der Nahrung zu. Zulagen von 10—20 g NaCl werden zu etwa 94% wieder ausgeschieden. Ein geringer Rest bleibt bei Bilanzversuchen immer unauffindbar. Er wird im Körper — im wesentlichen wahrscheinlich in der Haut — zurückgehalten. Wird nach einer Periode kochsalzreicher Ernährung zu einer kochsalzarmen Diätform übergegangen, so hält sich die Ausscheidung zunächst auf der Höhe der Tage mit großer Kochsalzzufuhr. Auch eine einmalige größere Kochsalzzufuhr wird nicht am gleichen Tage ausgeschieden, besonders wenn gleichzeitig die Flüssigkeitszufuhr beschränkt wird (RAPINESI).

Für den *gesunden* Menschen ist Kochsalz in den angegebenen Mengen von 10—20 g pro Tag entgegen den Behauptungen einzelner Ernährungsfanatiker (R. BERG, BIRCHER-BENNER) unschädlich. Der Salzgenuß ist unter den Kulturvölkern weit verbreitet. In Deutschland spielten schon lange vor der Römerzeit Salzhandel und Salzgewinnung eine große Rolle. Daß dem Kochsalzbedürfnis des Menschen und vieler Tiere physiologische Vorgänge entsprechen, suchten GLATZEL und Mitarbeiter zu beweisen. Sie ließen ihren Versuchspersonen Kartoffelbrei so lange salzen, bis er ihnen eben richtig schmeckte und so lange weiter salzen, bis er „versalzen“ war. Die beiden Salzkonzentrationen sind zwischen 0,034 und 1,4% NaCl gelegen und entsprechen dem geschmacklichen Optimum. Dieses Gebiet liegt immer im Bereich der optimalen Fermentwirkung der Speicheldiastase. Chlor aktiviert aber nicht nur die Speicheldiastase, sondern auch die Pankreasdiastase und das Insulin.

Daß in übergroßen Mengen — mehr als 30 g — auf einmal gegebene Kochsalz schädlich wirkt, ist ebenso verständlich wie der tödliche Ausgang der Infusion starker hypertonischer NaCl-Lösungen. Auch auf das *Kochsalz* der Säuglinge sei in diesem Zusammenhang hingewiesen. GLATZEL hat über alle bis dahin bekannten Tatsachen ausführlich referiert¹.

In der klinischen Pathologie ist das Schicksal des Kochsalzes von dem der Wasserbewegungen im Organismus kaum zu trennen. Wir wissen zwar, daß es auch eine „Retention sèche“ gibt; im allgemeinen aber ist mit der Zurückhaltung von Flüssigkeit in der Haut, den großen Körperhöhlen oder Entzündungsherden eine Retention von Kochsalz verbunden. Alle Vorgänge im Gewebe, besonders die entzündlichen, welche lokal zu einer azidotischen Stoffwechsellage führen, erhöhen die Menge des an das Eiweiß gebundenen Chlors und führen so zur Chlorretention.

In unserem Zusammenhang ist vor allem die Wirkung *der kochsalzfreien Kost* von Bedeutung. Sie ist angezeigt bei *Ödemen* verschiedenster Ätiologie, bei hochgradiger *Hypertonie* und bei Neigung zu *eklamptischen* Anfällen. Durch den Kochsalzentzug wird die Entwässerung des Körpers, die Senkung des erhöhten Blutdrucks begünstigt und die Entzündungsbereitschaft herabgesetzt. Bei der Verordnung der kochsalzfreien Kost kann man sich praktisch durch das Buch von VOLHARD und BORKELOH leiten lassen. Bei strengster Kochsalzentziehung ist im Harn immer noch etwa 1 g Kochsalz enthalten.

Die Frage, ob dauernder Kochsalzentzug auch seine Gefahren hat, ist praktisch wichtig. Lebensnotwendig ist die Zufuhr von Natrium und Chlor mit der Nahrung. Die Zufuhr von Kochsalz dagegen ist nicht unbedingt lebensnotwendig. Monatelang durchgeführte „kochsalzfreie“ Kost führt beim gesunden Europäer zu Unlustgefühlen, verminderter Spannkraft und Müdigkeit (STÖHR). Bei gesunden Menschen, die durch harte körperliche Arbeit oder sportliche Übungen große Mengen Schweiß verlieren, würde der Kochsalzentzug zur Kochsalzverarmung des Körpers und dadurch zur Leistungsminderung führen. Interessant sind in diesem Zusammenhang die Feststellungen von LEHMANN über den Kochsalzhaushalt bei *Hitzearbeitern*. Hier zeigen sich zwischen Geübten und Ungeübten erhebliche Unterschiede. Der hitzetrainierte Arbeiter setzt den Chlorgehalt des Körpers bei gleichbleibender Chlorkonzentration des Blutes herab. Er wird dadurch in die Lage gesetzt, bei hohen Temperaturen zwischen 37 und 40° arbeiten zu können ohne, wie der Ungeübte, seine Körpertemperatur zu erhöhen. Salzzufuhr soll die Wärmeregulation beeinträchtigen. Starke Schweißverluste können aber auch bei solchen Hitzetrainierten zu empfindlichem Kochsalzmangel führen, welche zur Beeinträchtigung des Kreislaufs und Nervensystems Anlaß geben. Mit 5 Liter Schweiß gehen dem Körper etwa 5 g Kochsalz verloren. Es kommt besonders bei gleichzeitiger NaCl-armer Ernährung zur Hypochlorämie und zum Ansteigen des Rest-N. Es stellen sich „Hitzekrämpfe“ ein, die durch Kochsalzzufuhr geheilt werden (TALBOT). LEHMANN und SZAKALL haben im Laboratoriumsversuch am Fahrradergometer bei täglichen Arbeitszeiten von 2—5 Stunden und Arbeitsleistungen von 140000 mkg den Einfluß des Trinkens von Wasser und von Salzwasser bei Raumtemperaturen von 20—46° untersucht. Sie fanden, daß ohne Aufnahme von Getränken die erreichbare Arbeitsleistung etwa geradlinig mit der Temperatur abnimmt. Durch Wassertrinken in einer der Versuchsperson freigestellten Menge nimmt die Arbeitsfähigkeit zu, am meisten bei 30°, bei höheren Temperaturen weniger, über 46° überhaupt nicht. Salzwasser wirkt nicht besser als

¹ GLATZEL, H.: Das Kochsalz und seine Bedeutung in der Klinik. Erg. inn. Med. 53, 1 (1937).

reines Wasser. Die Steigerung der Körpertemperatur bleibt bei allen Versuchen gering und wird durch die Getränke nicht beeinflusst. Die pro Minute abgegebene Schweißmenge ist proportional der Raumtemperatur, aber unabhängig vom Getränk. Auch die pro Meterkilogramm ausgeschiedene Wasser- und Chlormenge ist unabhängig von Art und Menge des Getränks. Bei niederen Raumtemperaturen wird das getrunzene Wasser völlig wieder ausgeschieden. Die durch das Wassertrinken erzielte Mehrarbeit entspricht calorisch der Verdunstungswärme des Wassers. Mit steigender Temperatur steigt die aufgenommene Wassermenge, es sinkt aber sowohl der in den Schweiß übergehende Teil des Wassers, als auch die Ausnutzung des Abkühlungswertes des Schweißes, da mit steigender Temperatur ein immer mehr wachsender Anteil abfließt. Die Zahl der Pulsschläge pro mkg Arbeit steigt oberhalb von 31° mit wachsender Temperatur, beim Wassertrinken stärker als ohne Getränk. Salzwasser ist etwas günstiger als reines Wasser. Die Kreislaufschädigung durch Blutverdünnung bzw. Cl-Verarmung kann sich auf die Arbeitsfähigkeit offenbar noch nicht auswirken. Weitere Versuchsreihen dienten zur Klärung der Frage, ob extremer Cl-Mangel leistungsmindernd wirkt. Durch die Aufstellung von Bilanzen gelang es, festzustellen, daß von dem etwa 120 g betragenden Chlorvorrat des Körpers etwa $\frac{1}{3}$ abgegeben werden kann, ohne daß eine Schädigung eintritt. Gut trainierte Personen sind in diesem Zustand sogar besonders leistungsfähig und zeigen sehr geringe Temperatursteigerungen bei Hitzearbeit. Bei geringster Chlorzufuhr befinden sie sich im Gleichgewicht, so daß eine akute Senkung des Blutchlorspiegels auch bei schwersten Belastungen nicht eintritt. Im Gegensatz dazu kommt es bei untrainierten Personen zu einer Senkung des Blutchlors und damit zu bedrohlichen Erscheinungen seitens des Herzens und Kreislaufs. Auch können klonische Krämpfe auftreten. Durch Kochsalz werden die Erscheinungen schlagartig beseitigt, während Wassertrinken sie lebensgefährlich steigert.

Gefährlich wird der Kochsalzentzug *bei lang dauerndem Erbrechen*. LICHTWITZ fand in einem einschlägigen Fall in 16 Tagen 45 g Chlorion im Erbrochenen, in derselben Zeit wurden im Harn 15 g ausgeschieden. Der niedrigste Wert im Serum betrug 0,2 mg-% Chlor. Eine so schwere Chloridverarmung wird am besten durch Zuführung von Kochsalz bekämpft. Es ist eine klinische Erfahrungstatsache, daß die *Hypochlorämie* bei vollständig normalen Nieren zur *Urämie* führen kann. Bei *profusen Durchfällen* kommt es zu beträchtlichen Na- und Cl-Verlusten. Diese führen zu einer starken Natrium- und Chlorverarmung des Organismus mit Erhöhung des Rest-N bzw. des Harnstoffs im Blute.

Verordnet man für längere Zeit eine kochsalzfreie Diät, so wird dadurch der Nahrung ein wesentlicher *Geschmackswert* entzogen. Man hat daher nach Geschmackskorrigentien gesucht. Häufig wird vergessen, daß solche Kochsalzersatzmittel besonders bei Kranken, welche zur Wasserretention neigen, *natriumfrei* sein sollen. Denn bei Ödemkranken beruht die Wirkung des Kochsalzentzugs im wesentlichen auf der Verarmung des Organismus an *Natrium*. GLATZEL weist mit Recht darauf hin, daß die perorale Verabreichung sog. äquilibrierter Salzmischungen sinnlos ist, weil sie gar nicht unverändert an die Gewebe herangebracht werden, auf die sie wirken sollen. Zu solchen äquilibrierten Salzmischungen gehört z. B. auch das Titrosalz, das zu 86% aus Natrium und Chlor besteht. Um den einschlägigen Kranken nicht vollständig den Appetit zu nehmen, ist es klüger, ihnen auf weite Sicht zwar eine kochsalzfreie Diät zu verschreiben, zu der sie dann selbst in kleinen abgewogenen Mengen (1—2 g pro Tag) Kochsalz zulegen dürfen.

Kochsalzarme Kost und Magensekretion. Der Gedanke, daß eine lange Zeit durchgeführte kochsalzfreie Diät zu einer Verminderung und schließlich

Aufhören der Sekretion des Magens führe, ist naheliegend. Man hat salzarme Kost geradezu als Mittel zur Bekämpfung der Hyperacidität empfohlen. Die Resultate sind wechselnde. LEO kommt zu der Überzeugung, daß die Kochsalzabstinenz kein geeignetes Mittel zur Bekämpfung der Hyperchlorhydrie darstellt. MOLLNAR und HETENYI glauben dagegen, daß die Kochsalzarmut der Nahrung während des Krieges 1914 – 1918 eine Zunahme der Anacidität bewirkt habe. Sie finden bei Hyperaciden einen an der oberen Grenze der Norm, bei Anaciden einen an deren unterer Grenze gelegenen Wert für den NaCl-Gehalt des Serums. JÄKLE lebte 23 aufeinanderfolgende Tage mit einer völlig ungesalzenen Kost. Sie ließ sich jeden Morgen um die gleiche Zeit kurz nach dem Erwachen den Nüchternsaft des Magens aushebern. Die Resultate waren folgende: Während das Nüchternsekret unter 10 Versuchen der Vorperiode 2mal freie Salzsäure enthielt, war bei Kochsalzabstinenz und bei kochsalzreicher Kost nie freie Salzsäure im Nüchternsekret vorhanden. JÄKLE schließt aus ihren Versuchen, daß Kochsalzentziehung und Kochsalzzufuhr keinen Einfluß auf die Magensekretion haben.

Im Hunger verliert der Körper nicht unerhebliche Mengen Chlor. So gab der Hungerer CETTI in 10 Tagen insgesamt 13,13 g Cl ab. BREITHAUPT in 6 Hungertagen 7,2 g. Für kürzere Perioden des absoluten Hungers oder des Salz Hungers werden die Salzverluste des Körpers offenbar aus den Vorräten gedeckt, ohne daß irgend welche Störungen in Erscheinung treten. Wird der Hungerversuch längere Zeit fortgesetzt, so sinken die Chlorwerte immer weiter ab. DAIBER fand in den letzten Tagen eines 20tägigen Hungerversuchs noch 0,2—0,7 g Chlor im Harn. Am letzten Tag waren nur unbestimmbare Spuren mehr nachweisbar. Die Chlorarmut des Hungerharns wird damit erklärt, daß zunächst die sehr kochsalzarme Muskulatur einschmilzt. Nach MUNK wird aber über den natürlichen Gehalt des schwindenden Gewebes hinaus noch Kochsalz abgegeben, so daß der hungernde Körper nicht nur absolut, sondern auch prozentisch ein wenig kochsalzärmer wird. Der Körper hält offenbar das für seinen Bestand notwendige Kochsalz sehr zähe fest. ROSEMANN findet, daß durch kochsalzarme Ernährung allein eine beträchtliche Verringerung des Chlorvorrats des Körpers nicht erreicht werden kann. Erst wenn neben der kochsalzarmen Kost gelegentlich noch Magensaft entzogen wird, kommt es zur erheblichen Verringerung des Chlorbestandes des Körpers und zu einem Heruntergehen der Acidität des Magensaftes (БАТКЕ). Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß zur Behandlung der Hyperacidität die kochsalzfreie Ernährung allein nicht ausreicht. Erst die Kombination von kochsalzärmer Kost mit Magenspülungen führt zu einer Verringerung der Salzsäuresekretion.

Interessant ist die *Chlorverdrängung* aus dem Organismus durch Brom. Mit keinem anderen Salze und auf keine andere Weise gelingt es so gut den Chlorgehalt des Blutes zu senken — bis auf $\frac{1}{3}$ seines normalen Wertes herab — als durch die Verabreichung großer Bromnatriumdosen (V. WYSS). Das Brom soll sich dabei auch in funktioneller Beziehung wie das Chlor verhalten. Gewebe, welche sonst am stärksten Chlor speichern, nehmen jetzt das Brom am stärksten auf und an Stelle von Salzsäure tritt im Magensaft die Bromwasserstoffsäure auf. NENCKI und SCHOUVOW-SIMANOWSKY fanden folgendes: Zu Beginn der Bromdarreichung wird im Harn mehr Kochsalz ausgeschieden. Auf der Höhe der Brommedikation — etwa nach 17tägiger Zufuhr von täglich 7—8 g BrNa — stellt sich ein Bromchlorgleichgewicht ein, bei welchem der Körper kein weiteres Brom mehr zurückhält und Einnahme und Ausgabe sich decken. Wird die Brommedikation abgesetzt, so wird das Brom nur sehr langsam aus dem Körper ausgeschieden, ein Vorgang, der über mehrere Wochen anhält.

B. Ernährungsstörungen.

Störungen der Ernährung können in 2 Richtungen erfolgen: 1. in quantitativer, 2. in qualitativer Hinsicht. Quantitative Ernährungsstörungen werden einerseits bei übermäßig *reichlicher* Ernährung, andererseits bei unzureichender Nahrungszufuhr beobachtet. Eine überreichliche Ernährung ist in vielen Fällen auf eine Störung des Nahrungstriebes zurückzuführen. Der gesunde Nahrungstrieb stellt einen ungemein feinspielenden Regulator dar, der bei den sehr wechselnden Bedürfnissen des Organismus für die Konstanterhaltung des Körpergewichts und für die richtige Zusammensetzung desselben Sorge trägt. Mit bewundernswerter Genauigkeit wird beim ausgewachsenen gesunden Menschen durch Jahre und Jahrzehnte hindurch das Körpergewicht auf der gleichen Höhe gehalten. Wir wissen, daß bei hohen Außentemperaturen die Nahrungszufuhr geringer, bei niedrigen Temperaturen dagegen höher wird. Die Regulationen für die Nahrungszufuhr sind sicher sehr komplizierte. Bei Störungen der Korrelation der innersekretorischen Drüsen kann es zu Fehlleitungen des Nahrungstriebes kommen, z. B. kann eine übermäßige Funktion des Pankreas oder eine Unterfunktion der Schilddrüse uns zu einer Nahrungsaufnahme treiben, welche die Bedürfnisse des Organismus weit übersteigt.

Die klinischen Folgen solcher Korrelationsstörungen sind in Sonderkapiteln dieses Handbuches abgehandelt. Die Annahme, daß der Nahrungstrieb von zentraler Stelle geregelt wird, ist eine Denknöwendigkeit. Die Lokalisation eines Hungerzentrums ist bis heute nicht gelungen. Auch die Wege der Befehlsübermittlung — ob humorale oder neurale — sind unbekannt. Die Zuckerkonzentration des menschlichen Blutes ändert sich noch nicht nach einer „Hungerperiode“ von 6 Stunden, wenn schon deutliche Hungerkontraktionen sich am Magen mit Hilfe eines Ballons registrieren lassen. Bei Disponierten kann es schon nach 12 stündigem Nüchternbleiben zu Spontanhypoglykämien kommen.

I. Quantitativ unzureichende Ernährung.

Weit besser als die Bedingungen, welche zu einer Zunahme des Körpergewichts führen, kennen wir die Ursachen der Unterernährung. Am klarsten liegen die Verhältnisse beim Zustande des absoluten Hungers, welche von physiologischer Seite sehr genau und häufig untersucht wurden. *Der Energieverbrauch des Hungern* fällt dem Körpergewicht *proportional* ab. Das ist für den akut einsetzenden Hunger eine durchaus gesetzmäßige Erscheinung, die auch an menschlichen Versuchsobjekten verschiedentlich mit Sicherheit festgestellt werden konnte. Darüber hinaus fällt aber auch der *Erhaltungsumsatz*, dessen Höhe für die durch das Leben unentbehrlichen Arbeitsleistungen der Wärmeregulation, der Zirkulation, Respiration, Sekretion und der Tätigkeit der lebenden Zellen in ihrer Gesamtheit bedingt wird, bei sehr langem fortgesetzten Hunger, wie sorgfältige Untersuchungen von BENEDICT gezeigt haben, langsam ab.

Der Organismus stellt sich gewissermaßen auf einen sparsameren Betrieb ein. BENEDICT hat Studenten 3 Wochen lang einer besonders einschneidenden Unterernährung unterworfen, indem er ihnen 1375 Calorien netto bei einem Bedarf von etwa 4000 Calorien zuführte. LUSK hat die Werte in nachfolgender Tabelle 28 übersichtlich zusammengefaßt, sie zeigt eine Abnahme der Verbrennungen um 32% im ganzen. Die Abnahme beträgt bezogen auf das Kilogramm 20% und bezogen auf den Quadratmeter Oberfläche 27%. Dieser gewaltigen

Verminderung der Verbrennungen entspricht eine Abnahme des Körperstickstoffs von nur 2,3%. Die Tabelle lehrt, daß der Körper sich einer verminderten Calorienzufuhr im weiten Umfange durch Stoffwechsellinderung anpassen kann. Die alte, von RUBNER für das Tier vertretene Auffassung, daß die Wärme-
produktion im Hunger pro Kilogramm Gewicht gleichbleibt, trifft für den Menschen also nicht zu.

Tabelle 28. Einfluß der Unterernährung auf Oxydationen, Gewicht und Eiweißbestand nach LUSK.

	Bei normaler Diät	Am Ende der Periode mit 1375 Calorien der Nahrung	Abnahme in %
Grundumsatz in Calorien	1745,0	1293,0	32,0
Calorien pro Kilogramm	25,7	20,4	20,0
Calorien pro Quadratmeter Körperoberfläche	872,0	647,0	27,0
Körpergewicht in Kilogramm	67,9	63,4	6,5
Körper-N in Gramm	2037,0	1972,0	3,2

1. Der absolute Hunger.

Der Körpergewichtsverlust beim absoluten Hunger beträgt am 1. Hungertag im Durchschnitt 1,05 kg, am 2. 1,0 kg, am 3. etwa 800 g. Nach 14 Hungertagen gehen 12,6%, nach 20: 15,6%, nach 30: 20,6%, nach 40: 25,3% des Körpergewichts zu Verlust (BENEDICT). Bei Tauben bewegten sich die bis zum Hungertode eingetretenen Gewichtsverluste zwischen 38,4 und 41,7%, bei allmählich abnehmender Nahrungszufuhr traten Gewichtsverluste bis 55,5% ein (GIGANTE). Wie lange der Mensch den Hungerzustand ertragen kann, ist generell nicht zu beantworten, da die Zeitspanne abhängig ist von dem Ernährungszustand, in welchem die Person in den Hungerversuch eingetreten ist. Der amerikanische Arzt Dr. Tanner hat 40 Tage, Merlatti in Paris 50 Tage lang gehungert (FÜRTH).

„Die längste beglaubigte Hungerzeit ist die von MacSwiney, dem Bürgermeister von Cork, der nach 75tägigem freiwilligem Fasten am 25. 10. 1920 im Gefängnis starb“ (GRAFE).

a) Der Eiweißumsatz im Hunger.

Der Eiweißstoffwechsel im Hunger, welcher an der Stickstoffausscheidungskurve bequem verfolgt werden kann, ist Gegenstand vieler Untersuchungen gewesen. Der tägliche Stickstoffverlust wird für die ersten 1½ Wochen auf 10—13 g angegeben. Es ist klar, daß ganz einheitliche Werte nicht gefunden werden, da die Größe des Eiweißumsatzes von der Größe der vorhergehenden Eiweißzufuhr, vom Körpergewicht und Geschlecht und von den Vorräten des Körpers an Kohlehydraten, Eiweiß und Fettsubstanzen abhängt. Bei länger dauerndem Hunger fällt die Kurve der täglichen N-Ausscheidung rasch ab, beim Hungerkünstler Succi z. B. bis auf 2 g pro Tag. Unmittelbar vor dem Tode erhöht sich die N-Ausscheidung wieder. Diese prämortale Hyperazoturie wird verschieden erklärt. Entweder ist sie ein Zeichen dafür, daß nun die letzten Fettreserven aufgezehrt sind und das Körpereiwweiß im steigenden Maße für die Energieproduktion herangezogen werden muß. Diese prämortale Steigerung des Eiweißzerfalls soll nach MANSFELD und HAMBURGER bei schilddrüsenlosen Tieren fehlen. Die Autoren bringen daher den prämortalen Eiweißzerfall mit der Schilddrüse in Beziehung. Wichtiger scheint mir, daß bei der prämortalen Stickstoffsteigerung fraglos Vorgänge der Selbstvergiftung im Spiele sind. Im Blute der hungernden Tiere sollen kurz vor dem Tode eiweißspaltende Fermente auftreten, wie HEILNER gefunden hat.

Durch reichliche Wasserzufuhr wird die Stickstoffausfuhr beim hungernden Tier noch gesteigert, was von HELNER auf eine Mehrzersetzung stickstoffhaltiger Körpersubstanz, nicht aber auf eine Ausschwemmung von Endprodukten des Stoffwechsels bezogen wird.

b) Änderungen des Fettstoffwechsels im Hunger.

In Hungerzeiten strömt das Fett aus den Depots in das Blut zurück um die Bedarfsorgane zu versorgen. Es kommt zu einer Hungerhyperlipämie. Besonders die Leber reichert sich im Hunger stark mit Fett an. Bis zu 70% der Trockensubstanz sollen unter diesen Umständen aus Fett bestehen können. Um sicherzustellen, daß es sich tatsächlich um eingewandertes und nicht um lebereigenes, dort schon vor dem Hungerversuch vorhanden gewesenes Fett handelt, machte ROSENFELD folgenden Versuch: Bei einem aufs äußerste abgemagerten Hunde brachte er durch Verfütterung von Hammelfett dieses zum Ansatz. Alle Organe des Tieres enthielten große Mengen von Hammelfett, dem nur geringe Mengen von Hundefett beigemischt waren. Ließ er dieses Tier mehrere Tage lang hungern, so schwand das Hammelfett aus der Leber. Sie enthielt im Gegensatz zu den andern Fettlagern schließlich nur geringe Mengen Hundefett. Durch Vergiftung mit Phloridzin, Alkohol und Phosphor kam es zu einer starken Einwanderung von Hammelfett in die Leber, ebenso wie beim Hunger.

Die Leber ist im Verlaufe des Hungers auch in übrigen organischen und anorganischen Bestandteilen starken Veränderungen unterworfen. Bei länger dauerndem Hunger nimmt sie an Masse gewaltig ab, speziell an Glykogen und Eiweiß (LAZARD-KOLODNY).

Auch die Zusammensetzung der Galle ändert sich während des Hungers, wie GH. BALTACEANU und VASILIU an Gallenfistelhunden nachgewiesen haben. Bemerkenswerterweise steigt die Cholesterinausscheidung im Hunger erheblich von 150—400 mg pro Mill. an. Offenbar liegt hier eine cytolytische Hypercholesterinämie mit sekundärer vermehrter Ausscheidung des Cholesterins durch die Galle vor. Erst kurz vor dem Tode sinkt der Cholesteringehalt der Galle wieder ab.

Mit den Änderungen des Fettstoffwechsels eng verknüpft ist das Auftreten der Acetonkörper im Hunger. Wir wissen, daß die Acetonurie eng an die Verminderung des Kohlehydratumsatzes gebunden ist und außerdem, daß die Kohlehydratvorräte des hungernden Organismus schnell aufgezehrt sind. Der Organismus ist also im wesentlichen auf die Fettzersetzung bei fehlenden Kohlehydraten angewiesen, wenn die Nahrungszufuhr sistiert. Ich gebe nach v. NOORDEN die bei den Hungerkünstlern Cetti und Breithaupt in den ersten 10 Hungertagen gefundenen Werte.

Tabelle 29.

	Cetti Aceton g	Breithaupt Aceton g		Cetti Aceton g	Breithaupt Aceton g
Vor dem Hunger .	0,015	unwägbar	7. Hungertag . .	—	—
1. Hungertag . .	0,530	0,054	8. Hungertag . .	0,627	—
2. Hungertag . .	0,706	0,109	9. Hungertag . .	0,565	—
3. Hungertag . .	0,773	0,215	10. Hungertag . .	0,671	—
4. Hungertag . .	0,784	0,407	1. EBtag	0,357	0,114
5. Hungertag . .	0,657	0,575	2. EBtag	0,021	0,005
6. Hungertag . .	—	0,506			

Neben dem Aceton tritt auch Acetessigsäure in dem Harn der Hungernden auf, meistens schon in den ersten 24—48 Stunden. β -Oxybuttersäure wird gleichfalls in wechselnden Mengen im Hungerharn nachgewiesen. Bemerkenswerterweise kann die Acetonurie, wenn nur 100 g Zucker am Tage gegeben werden, völlig zum Verschwinden kommen.

Das Auftreten der *Acetonkörper* im Harn wirkt sich auch in einer Erniedrigung des respiratorischen Quotienten aus. Bekanntlich liegt das Verhältnis von ausgeschiedener Kohlensäure zu aufgenommenem Sauerstoff bei der Verbrennung von Kohlehydraten bei 1,0. Wie bemerkt, ist der Glykogenvorrat aber bald aufgezehrt und es wird Eiweiß und Fett in die Verbrennung hineingerissen. Bei diesem Brennmaterial liegt der R. Q. zwischen 0,809 und 0,707. Im Hunger aber sinkt der respiratorische Quotient noch unter den theoretischen Minimalwert von 0,7 ab, was darin seine Erklärung findet, daß der Kohlenstoff nicht nur in Gestalt von CO_2 , sondern auch in Gestalt von Acetonkörpern ausgeschieden wird. Vielleicht kann im Hunger bei absoluter Ruhe auch eine geringe Menge aus dem Eiweiß stammenden Glykogens in der Leber gestapelt werden, was sich gleichfalls in einer Erniedrigung des R. Q. auswirken muß. In der Regel aber verschwindet bei langem Hungern das Glykogen in der Leber bis auf Spuren, während der Muskel immer noch geringe Mengen davon enthält. Untersucht man, wie der Stoffzerfall sich auf Eiweiß und Fett im Hunger verteilt, so liegen die Dinge beim Menschen so, daß zwischen 80 und 86% der Calorien aus Fett, der Rest aus Eiweiß stammt.

c) Die chronische Unterernährung.

Für die praktische Heilkunde ist die zweite Form des Hungerns, die chronische Unterernährung, von wesentlich größerer Bedeutung als die Physiologie des absoluten Hungerns. Es gibt wohl kein chronisches Leiden, bei dem nicht in irgendeinem Stadium die Bedingungen der chronischen Unterernährung gegeben sind. Bald ist es die Inappetenz, welche eine zu geringe Nahrungsaufnahme verursacht, bald sind es, wie im Fieber, die gesteigerten calorischen Bedürfnisse des Organismus, welche nicht voll gedeckt werden können, und so zu einer Unterernährung führen. Manche Störungen des Stoffwechsels, die zu Lasten der Krankheit gebucht werden, sind in Wirklichkeit Folgen der chronischen Unterernährung. Die Nichtberücksichtigung dieser Tatsache hat zu zahlreichen Irrtümern und Mißdeutungen an sich richtiger Resultate geführt.

2. Die Ödemkrankheit.

Ein klassisches Beispiel für die Folgen chronischer Unterernährung ist die *Ödemkrankheit*. Im Kriege 1914/18 haben wir sowohl an der Front als auch in der Heimat reichlich Gelegenheit gehabt, diese bis dahin wenig bekannte Krankheit genau zu studieren. Die Diskussion über die Frage, ob die Ödemkrankheit sich *ausschließlich* als Folge einer quantitativ unzureichenden Ernährung entwickelt oder ob nicht auch eine *qualitative* Unzulänglichkeit der Kost mit im Spiele war, ist bis heute nicht eindeutig geklärt. Ich glaube, daß die Frage insofern falsch gestellt ist, als eine Unterernährung, welche sich über Wochen und Monate hinzieht, an sich schon weitgehende Störungen in bezug auf Fermentbildung, Verdauung und *Resorption* zur Folge haben wird. Bei meinen zahlreichen Beobachtungen an kriegsgefangenen Russen, welche sehr einseitig mit schlecht aufgeschlossenem Mais ernährt wurden, entwickelte sich fast ausnahmslos im Laufe der Ödemkrankheit eine sekundäre Gärungsenterocolitis mit stark sauren Stühlen. Es ist verständlich, daß bei quantitativ unzureichender Ernährung auch die Vitamine der Kost nicht selten den unteren für ein gesundes Leben notwendigen Grenzwert häufig erreichen werden. In Zeiten von Krieg

und Hungersnot stehen die vitamintragenden Mengen von Rohkost naturgemäß selten zur Verfügung, aber selbst wenn sie in der quantitativ unzureichenden Nahrung in ausreichender Menge vorhanden wären, würden die bei chronischer Unterernährung sich fast stets einstellenden Resorptionsstörungen bald zu einer Verarmung des Körpers an diesem oder jenem Vitamin führen. Für die *Pathogenese* der Ödemkrankheit scheint mir der Faktor, der durch lange Zeit quantitativ unzureichenden Ernährung wesentlich zu sein. Allein scheint mir diese Bedingung aber nicht zuzureichen, denn wir sehen bei *absolutem Hunger*, bei welchem also die Nahrung einschließlich der Vitamine fehlen, selbst dann, wenn Flüssigkeit bewilligt wird, die Ödemkrankheit *nicht* auftreten. Jedenfalls ist in der Literatur über die Physiologie des Hungers nichts davon berichtet. Es muß also neben der quantitativ unzureichenden Ernährung noch ein zweiter Faktor ödembegünstigend wirken. Ich sehe denselben in dem geringen Eiweißgehalt der zur Ödemkrankheit führenden Kost. Die Kost unserer Kriegsgefangenen, bei denen ich die Ödemkrankheit beobachtete, zeichnete sich außer dem durch den hohen Wasser- und Salzgehalt aus.

Ein dritter Faktor, auf den ich schon frühzeitig aufmerksam wurde, ist die Störung in den Korrelationen der großen Nährstoffgruppen. Die zur Ödemkrankheit führende Kost ist besonders kohlehydratreich. Wir wissen schon aus älteren tierexperimentellen Erfahrungen, daß einseitige Kohlehydratnahrung zu erheblicher Wasserspeicherung führen kann.

a) Die Verbreitung der Ödemkrankheit.

In Europa wurde die Ödemkrankheit zum ersten Male im größeren Umfang im Kriege 1914—1918 beobachtet, wenn man von den wenig sicher verbürgten Nachrichten über die Häufigkeit der Wassersucht unter den napoleonischen Soldaten absieht. Vom epidemiologischen Standpunkt aus kann man 3 Massenerkrankungen von Ödemen unterscheiden:

- Die *Wassersucht der Soldaten*,
- die *Wassersucht in Gefängnissen*,
- die *Wassersucht ganzer Bevölkerungsgruppen*.

Die Wassersucht unter Soldaten wurde zuerst bei den Mannschaften der napoleonischen Heere auf dem Zuge nach Rußland beobachtet (HOLZHAUSEN). Auch das ganze Heer Karls des V. bei der Expedition gegen Tunis soll hydropisch geworden sein. Wenn auch aus diesen alten Berichten nicht ersichtlich ist, ob es sich um gehäuftes Auftreten von Nephritis bei den Soldaten handelte oder ob die Ödeme andere Ursachen hatten, so ist es doch nach unseren heutigen Kenntnissen wahrscheinlicher, daß viele von den erwähnten Hydropsien der Ödemkrankheit zuzurechnen sind, die entsprechend ihrem zunächst absolut harmlosen Charakter den Soldaten nicht dienstunfähig machen.

Besser unterrichtet sind wir über die *Wassersucht der Gefängnisse*. Nach WALD war 1847 die Wassersucht die Haupttodesursache in 41 Gefängnissen Frankreichs, Englands und Nordamerikas. Nach KISSKALT entfielen Anfang der 70er Jahre über 10% aller Todesfälle der preußischen Gefängnisse, in manchen bis 50%, auf Wassersucht. Die als Gefängniskachexie beschriebenen hydropischen Zustände sind mit dem Bilde der Ödemkrankheit nahezu identisch.

Dem Bilde der Wassersucht in Gefängnissen steht der auf *Segelschiffen beobachtete Ödemkrankheit* nahe. Sie tritt besonders dann auf, wenn ein Schiff auf Irrfahrt gerät und die Mannschaft wochenlang auf Konservenahrung angewiesen ist (NOCHT). Die Wassersucht auf Segelschiffen wird meist mit der hydropischen Form der Beriberi identifiziert, obwohl Neuritissymptome sehr selten sind.

Die dritte große hierher gehörige Gruppe ist die *epidemische Wassersucht* (Epidemic dropsy), wie sie in Kalkutta und Mauritius beobachtet wurde (MANSON). In Europa wurde die Ödemkrankheit zum ersten Male im großen Kriege 1914—1918 beobachtet. Man sah sie in den besetzten Gebieten Polens, in den Gefangenenlagern und unter der Zivilbevölkerung der Industriestädte (BÜRGER). Besonders stark befallen waren immer die Schwerarbeiter und Kranke aus dem Mittelstand mit kleinem Einkommen.

b) Symptomatologie der Ödemkrankheit.

Der äußere Anblick der Erkrankten ist mit der Schwere der Erkrankung ein wechselnder; das Aussehen vieler Ödemkranker erinnert an den Aspekt schwer Nierenleidender oder Herzkranker im Stadium der Dekompensation.



Abb. 3. Ödemkrankheit. Stärkere Ödeme an den Beinen. Scrotum-Wassersucht. Nieren o. B. Während 2monatiger falscher Behandlung und Ernährung wurden in 12maliger Punktion aus dem Bauche 73 750 ccm (sic!) entleert; aus der Brusthöhle 5000 ccm in 3maliger Punktion. Spez. Gew. 1009/1011. Nach reichlicher Ernährung Abfall des Körpergewichtes von 71 kg auf 53 kg in 3 Wochen. Ausgang in Heilung und Arbeitsfähigkeit. (Nach SCHITTENHELM und SALLE.)

Dem Arzte fällt sofort eine gewisse Inkongruenz zwischen der Schwere der Erscheinungen und dem Verhalten der Kranken auf. Während Herz- und Nierenkranke mit so hochgradigen Ödemen kaum die Unbequemlichkeiten eines Transportes ertragen können, suchen viele Ödemkranke den Arzt zu Fuß auf; bei mäßigen körperlichen Bewegungen und langsamem Umhergehen sind sie auffallend wenig dyspnoisch. In ganz schweren Fällen tritt allerdings neben den universellen Ödemen die hochgradige motorische Schwäche in den Vordergrund. Die Patienten können sich bei der ärztlichen Untersuchung ohne Hilfe ihrer Hände nicht aufsetzen. Ebenso ist es ihnen nur mit Hilfe der Hände möglich, sich aus gebückter Stellung aufzurichten. Der Händedruck ist matt und kraftlos, der Widerstand bei passiven Bewegungen außerordentlich stark herabgesetzt. Diese allmählich zunehmende Schwäche ist oft das erste Zeichen, durch das sich das Leiden bemerkbar macht. Die Leute sind dauernd gedrückter Stimmung, haben einen stumpfen, müden Gesichtsausdruck, vermeiden jede körperliche Tätigkeit und werden schließlich ganz arbeitsunfähig.

Die Ödeme weisen alle Grade der Intensität und Extensität auf. Weitaus am häufigsten werden Fuß- und Unterschenkelödeme gefunden; oft schwellen die Unterschenkel zu unförmigen Walzen an, so daß die unteren Extremitäten ein elefantastisches Aussehen gewinnen (Abb. 3). Die Kranken gehen mit

solchen Schwellungen umher; ihr Gang bekommt etwas Charakteristisches insofern, als sie sich fortbewegen wie Leute, die schwere Gewichte an den Füßen tragen. Die Ödeme der Unterschenkel können so erheblich werden, daß sich breite Striae bilden, oft kontrastieren die hydropischen unteren Extremitäten in eigenartiger Weise mit der hochgradigen Abmagerung, die an der ödemfreien Brust und den oberen Extremitäten sichtbar wird. Man sieht am Thorax solcher Patienten fast sämtliche Rippen unter der Haut scharf abgezeichnet und die Schlüsselbeine und Schulterblätter stark vorspringen (vgl. Abb. 4). Wasseransammlungen über dem Kreuzbein, Scrotalödeme, Ödeme der Bauchhaut sind meist nur in schweren Fällen zu finden. Seltener sind erhebliche Schwellungen an den oberen Extremitäten, am ehesten findet man ein leichtes Ödem des Handrückens. Häufiger sind Lidödeme. Die Lidspalte wird schmal, was dem Kranken das charakteristische gedunsene Aussehen verleiht. Die Lidödeme können so hochgradig werden, daß auch das passive Öffnen der Augenlider unmöglich wird. Sehr charakteristisch ist das Verhalten der Ödeme. Sie schwin-

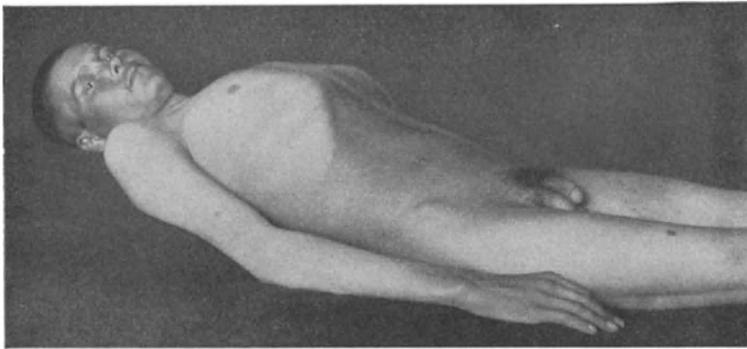


Abb. 4. Derselbe Fall geheilt. (Nach SCHITTENHELM und SALLE.)

den bei Bettruhe in aller kürzester Frist, oft in 1—2 Tagen, rezidivieren aber trotz Schonung und Kostverbesserung noch nach Tagen und Wochen. Über die Häufigkeit der verschiedenen Lokalisationen der Ödeme ist folgendes zu sagen: Lidödeme bei fehlenden Schwellungen am übrigen Körper sind selten. Ich selbst sah das nur in 1% der Fälle; Ödeme der Unterschenkel-, Knöchel- und Fußgegend werden, wenn überhaupt Hautwassersucht nachweisbar ist, nie vermißt. Es finden sich außerdem Gesichtsödeme in $\frac{1}{3}$ bis zur Hälfte der Fälle, Ödeme der Vorderarme und Hände in etwa jedem 10. Fall. Noch seltener sind Scrotalödeme. Die Häufigkeit dieser selteneren Lokalisationen ist in den einzelnen Epidemien verschieden, die Reihenfolge wird fast immer in gleicher Weise angegeben.

Die Menge des im Körper gespeicherten Ödemwassers kann sehr groß werden. Ich sah in wenigen Tagen Wasserverlust von 10 Litern und mehr eintreten; in einem Falle wurden 15,5 kg Gewichtsverlust (= 25,2% des Ausgangsgewichtes) die durch negative Wasserbilanz gedeckt waren, festgestellt.

Schmerzhaftigkeit der ödematösen Haut ist nicht vorhanden. Gelegentlich wird allerdings eine Druckempfindlichkeit der Waden angegeben, die aber auf die Muskulatur zu beziehen ist. Nicht selten werden bei Massenuntersuchungen Kranke aufgefunden, die wie die Ödemkranken über zunehmende Mattigkeit und Müdigkeit klagen. Ihr Aussehen ist ganz das der Ödemkranken. Sie sind hochgradig abgemagert, haben eine welke, blasse Haut und zeigen eine atonische und atrophische Muskulatur. Ödeme fehlen aber ganz. Durch eingehendes

Befragen der Leute erfährt man, daß früher einmal flüchtige Ödeme bestanden haben. Solche Ödemkranke im ödemfreien Stadium sind in Gemeinden, in denen die Krankheit grassiert, nicht so selten. Es ist auch über Fälle berichtet worden, die alle Symptome der Ödemkrankheit aufweisen, mit Ausnahme der Hautwassersucht und bei denen auch anamnestisch nie Ödeme vorhanden waren. Hier kann man mit SCHIFF, SCHITTENHELM und SCHLECHT von „Ödemkrankheit ohne Ödeme“ reden. Diese Kranken weisen in der Regel ein erhebliches Körpergewichtsdefizit auf; auch ihr Blutdruck ist oft auf sehr niedrige Werte herabgesetzt. Werden sie bei ihrer Tätigkeit gelassen, so erkranken nicht wenige später mit typischen Ödemen.

Die *Haut* ist bei schon entwässerten Kranken dünn, sehr trocken und schilfernd; sie ist schlaff und läßt sich in großen Falten abheben. Die Fettschicht des Unterhautzellgewebes fehlt anscheinend. An den Ellenbogen, an den Hand- und Kniegelenken fühlt sich die Haut rau und hart an. Hautblutungen fehlen — auch im RUMPEL-LEEDESchen Stauungsversuch. Gelegentlich kommt es, besonders an den Unterschenkeln, wenn die Haut durch das Ödem aufs äußerste gespannt ist, zu Entzündungen im Unterhautzellgewebe. Sie nehmen von Furunkeln und Rhagaden ihren Ausgang und sind als Sekundärinfektionen aufzufassen.

Ergüsse in die großen Körperhöhlen sind nicht die Regel. Am ehesten findet man Ascites; Hydrothorax ist seltener. Bei häufiger ausgeführten Probepunktionen findet man jedoch bei einigermaßen ausgedehnter Hautwassersucht öfter geringe perkussorisch schwer nachweisbare Ergüsse. Diese Erfahrung stimmt mit den Sektionsbefunden überein, bei denen geringe Höhlenergüsse fast nie fehlen. Hydroperikard ist sehr selten.

Die *Schleimhäute* sind bei einigen blaß, meist aber normal durchblutet. Sie sind feucht und spiegelnd. Besonders der Mundschleimhaut wird von allen Autoren sorgfältige Beachtung gewidmet und übereinstimmend das Fehlen jeglicher skorbutischer Veränderungen festgestellt. Ich selbst fand unter mehreren hundert Fällen 5mal eigenartige Bindehautblutungen. Diese Blutungen waren immer gleichzeitig an beiden Augen vorhanden, stets lateral angeordnet und erstreckten sich etwa auf $\frac{1}{3}$ des Umfanges der Corneoskleralgrenze; hier waren sie am intensivsten entwickelt und verloren sich allmählich zum lateralen Lidwinkel. Die Sklera gewinnt hier ein gesprenkeltes, oft rostfarbened Aussehen, während der Corneoskleralgrenze scharf angelagert der Bluterguß wie ein langsam abnehmender tieferer Halbmond weiterbesteht.

Ein weiteres Kardinalsymptom der Ödemkrankheit ist neben der Wassersucht die *Polyurie*. Sie wird in typischen Fällen nur selten vermißt und in allen Stadien der Erkrankung beobachtet. Harnmengen von 3—4 Litern in 24 Stunden bilden die Regel, ausnahmsweise werden auch noch größere Harnmengen beobachtet. In Fällen, in denen gleichzeitig Darmkatarrhe vorliegen, tritt diese Polyurie etwas zurück. Bemerkenswert ist, daß sie nicht nur in den „Ausschwemmungsperioden“, zu einer Zeit also, in der die Kranken die Ödeme verlieren, auftritt, sondern auch zur Zeit der Wasseransammlung im Organismus und lange nach dem Abschwellen der Ödeme, gesehen wurde. Ob man, wie SCHIFF will — diese Polyurie als ein primäres, der Ödembildung koordiniertes Symptom auffassen darf, erscheint fraglich. Das Primäre ist, soweit Beobachtungen darüber vorliegen, eine übermäßige Wassereinnahme mit der Nahrung gewesen. Das gilt speziell für die durch die in den Großstädten eingerichteten Kriegsküchen zur Verteilung gelangende Kost.

In den Gefangenlagern wurden, um die einzelnen Mahlzeiten möglichst voluminös zu gestalten, dieselben stets als „Suppen“ verabreicht. Ihr Gesamtvolumen betrug mehrere Liter am Tage. Hierzu kam, daß viele dieser Kranken ihr trockenes Brot mit reichlichen

Wassermengen zusammen verzehrten und darüber hinaus dem mangelnden Sättigungsgefühl durch Aufnahmen großer Flüssigkeitsmengen entgegenzuwirken suchten.

Als das Primäre ist also die Polydipsie, als deren Folge die Polyurie anzusehen. Mit der Polyurie ist sehr häufig eine Pollakisurie, besonders eine Nykturie, verbunden. Die Kranken klagen, daß sie durch den Harndrang in der Nacht mehrfach geweckt werden. Diese Pollakisurie ist einmal die Folge der übermäßigen Flüssigkeitszufuhr. Daneben aber scheint in vielen Fällen eine „reizbare Blasenschwäche“ vorgelegen zu haben, wie sie im Felde bei vielen Soldaten beobachtet wurde. Die Ursache dafür ist die Abnahme des abdominellen Fettpolsters. Durch sie wird die Blase eines wichtigen Wärmeschutzes beraubt und ist den Kältewirkungen, die durch die vielfach mangelnde Kleidung begünstigt wurden, stärker ausgesetzt als sonst.

Bei manchen Kranken wurden *Temperaturen* zwischen 35 und 36° im After gemessen. Solche Untertemperaturen fanden sich vor allem bei Fällen mit *Darmkomplikationen*. Bemerkenswert ist es, daß es bei diesen Kranken, bei denen man nach dem Zustande des Darms oder wegen einer komplizierenden Bronchitis febrile zum mindesten subfebrile Temperaturen erwartet hätte, selten zu Fiebersteigerungen kam. Die Erklärung ist wahrscheinlich in einer Störung der chemischen, vielleicht auch der physikalischen Wärmeregulation gegeben. Für eine Störung der chemischen Wärmeregulation sind analoge Befunde im Tierexperiment bekannt. KREHL und MATTHES fanden, daß im *Hungerzustand* auch durch Injektion von Albumosen und anderen pyrogenen Substanzen, die sonst aseptisches Fieber erzeugen, *keine* Temperatursteigerung mehr zu erzielen ist. Für eine Störung der physikalischen Wärmeregulation kann man eine mangelnde Ansprungsfähigkeit der geschädigten Hautgefäße auf vasomotorische Impulse geltend machen, wofür auch die mangelnde Adrenalinreaktion spricht (SCHITTENHELM und SCHLECHT).

Naturgemäß wird von allen Untersuchern nach einer primären Störung des Kreislaufs gefahndet; die meist der Schwere nach angeordneten Ödeme lassen vermuten, daß eine Störung des kardiovaskulären Apparates allen anderen Erscheinungen vorausgeht. Es ist durchaus nicht leicht, hier zu einem sicheren Urteil zu kommen. Übereinstimmend wird das Fehlen gröberer Veränderungen der Herzgröße und -form angegeben. Perkutorisch wird — von den wenigen Fällen mit perikardialen Ergüssen abgesehen — ein normal großes Herz, in einzelnen Fällen eine verkleinerte Herzdämpfung gefunden. Da, wo Röntgenuntersuchungen vorgenommen wurden, zeigt die Herzsilhouette nach Form und Größe normale Verhältnisse, gelegentlich auch eine Verkleinerung. Nach den pathologisch-anatomischen Befunden ist in den schweren Fällen jedenfalls mit einer Verkleinerung infolge Atrophie des Herzens zu rechnen.

Von allen Autoren wird die *Bradykardie* als drittes Hauptsymptom der Ödemkrankheit gewürdigt. Die Angaben schwanken zwischen 30—36 Schlägen im Minimum. Eine Frequenz von 60 Schlägen wird in einigen Epidemien nur selten überschritten. Unter den weiblichen Patienten ist die Bradykardie nicht so stark ausgesprochen wie bei den männlichen; die Pulswerte schwanken hier um 60 herum. Diese Bradykardie ist meist nur in der Ruhe festzustellen. Sobald man die Patienten aufstehen läßt oder sie geringen Anstrengungen aussetzt, kann die Pulsverlangsamung in ausgesprochene Tachykardie umschlagen. Nach einigen Kniebeugen wird nicht selten neben der Pulsbeschleunigung Irregularität, Dyspnoe und Cyanose beobachtet. Die Bradykardie überdauert das Schwinden der Ödeme oft viele Monate. Sie wird von FÖRSCHBACH als einziges Symptom neben eigenartigen schweren Entkräftungszuständen bei geringem oder fehlendem Gesichts- und Unterschenkelödem beobachtet. Die Ursachen der Bradykardie sind eingehend studiert worden. SCHIFF und MORITZ geben an, daß sie

nach Atropin rasch verschwindet. SCHITTENHELM und SCHLECHT vermessen dagegen jeden Einfluß des Atropins auf die verlangsamte Schlagfolge und lehnen daher einen Vagusreiz als Ursache dieser Erscheinung ab. Nach den Untersuchungen WINTERBERGS ist die Bradykardie eine sinusoidale. Auch SCHITTENHELM und SCHLECHT glauben an das Vorliegen einer Sinusbradykardie, die als Teilerscheinung der Verlangsamung sämtlicher Stoffwechselforgänge aufzufassen ist. Der Vagusdruckversuch ist bei ihren Patienten negativ. Auch fehlten alle Zeichen für eine Steigerung des Hirndrucks, die die Bradykardie hätte bedingen können.

Neben der Pulsverlangsamung ist die *Herabsetzung des Blutdrucks* in den schwereren Fällen ein konstantes Symptom. Der systolische Druck erreicht bei vielen Kranken enorm niedrige Werte, wie wir sie in der Klinik nur bei Kranken mit Morbus Addison oder solchen mit schwersten Zirkulationsstörungen zu finden gewohnt sind. Ich führe als Beispiel eine Reihe von SCHITTENHELM und SCHLECHT mitgeteilter Zahlen an.

Tabelle 30.

	Puls	Blutdruck	Ödem		Puls	Blutdruck	Ödem
S.	48	90	+	D.	48	120	++
M.	42	70	++	D.	44	115	+
B.	52	70	+	R.	48	70	++
Sch.	52	80	++	P.	58	105	keine
Sch.	48	80	++	T.	42	95	„
N.	40	70	++	J.	44	100	„
T.	44	75	++	M.	—	96	„
T.	55	110	++	C.	—	70	„
W.	48	85	++	Ch.	46	70	„
P.	36	105	+++	P.	56	80	„
Sch.	66	90	+	N.	48	80	„
A.	40	80	+++	J.	48	80	„
P.	52	90	+	P.	36	115	„
M.	50	105	+	O.	44	115	Spure
P.	50	120	+++	T.	52	65	„
Sch.	54	115	++				

Man sieht, daß die systolischen Werte bis auf 65 mm Hg heruntergehen. MORITZ findet als Minimum 60 mm Hg. Diese Blutdrucksenkung wird in mittelschweren und leichteren Fällen in der Regel vermißt. So finden KNACK und NEUMANN Werte zwischen 100 und 130 mm Hg, in bejahrteren Fällen eine dem Alter entsprechende Erhöhung (140—180 mm Hg). Diese erhöhten Werte scheinen mir im Hinblick auf die Annahme vasculärer Störungen besonders beachtenswert. Die Ursache für die deutlich vorhandene Zirkulationsschwäche ist in einer peripheren Gefäßschädigung zu finden. Gegen die Annahme einer primären Herzinsuffizienz sprechen vor allem die anatomischen Befunde, die später zu besprechen sind. Zu dieser Auffassung wird jeder gedrängt, der ein großes Material übersieht und zwar vor allem durch die Beobachtung der leichteren Fälle, in denen nicht selten schon frühzeitig Gesichts- und Lidödeme sichtbar werden, zu einer Zeit, in der Herzschwäche mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann. Zudem werden Stauungserscheinungen an den inneren Organen (Leber, Milz) stets vermißt. Auch die Zeichen der Stauungslunge werden nie gefunden. Terminal kommt es in seltenen Fällen zu Lungenödem. Urinbefunde, die auf Stauung in den Nieren schließen lassen, fehlen stets.

Der Puls ist „kriechend“, „wurmformig“, das Arterienrohr fühlt sich entsprechend der verminderten Spannung weich an. Gelegentlich ist der Puls deutlich dikrot. Der Venendruck nach MORITZ und von TABORA bestimmt,

ist in mittelschweren Fällen, in denen eine Blutdrucksenkung fehlt, normal: zwischen 35 und 85 mm vertikaler Wassersäule. In einigen Fällen besteht eine geringe Steigerung bis zu 120 mm.

Magen-Darmerscheinungen sind bei Ödemkranken häufig. In den leichteren und mittelschweren Fällen wird über mangelndes Sättigungsgefühl, oft über Heißhunger geklagt. In den schweren Fällen kann der Appetit vollkommen darnieder liegen. Die Leute haben einen Widerwillen gegen die monotone Kost, vor allem gegen Mehlspeisen. Es entwickelt sich ein Zustand, der den Gefängnisärzten längst als „Abgegessensein“ bekannt ist.

An der Mundschleimhaut sind Veränderungen, vor allem skorbutische Krankheitszeichen, nicht vorhanden. Die Zunge ist oft belegt. Soweit Untersuchungen über die Magensekretionsverhältnisse angestellt wurden, wird ein Fehlen der freien Salzsäure und niedrige Werte der Gesamtsäure festgestellt. In mehreren Fällen fand ich ein völliges Versiegen der Fermentproduktion. Die Untersuchungen auf Lab und Pepsin verliefen vollkommen negativ. Das gleiche fand HATIEGAN. GERHARTZ, der die Darmfermente untersuchte, fand die SAHLISCHE Glutoidprobe in 5 von 8 Fällen, die Trypsinprobe in 4 von 12 Fällen negativ. Diese Afermentie ist von wesentlicher Bedeutung für die gastrointestinalen Erscheinungen bei den Ödemkranken. Es ist aber zu bemerken, daß auch bei Gesunden unter dem Einfluß der Kriegskost subacider, ja anacider Magensaft nicht selten beobachtet wurde (BOETTNER u. a.).

Fast alle Autoren haben bei ihren Kranken Darmstörungen beobachtet oder zum mindesten anamnestische Angaben über solche erhoben. SCHITTENHELM und SCHLECHT finden dünne, hellgelbe Stühle ohne Schleim- und Blutbeimengungen. JANSEN sieht in den von ihm beobachteten Durchfällen seiner Kranken Dickdarmschleim, aber kein Blut. BUDZINSKY und CHELCHOWSKI sehen häufige geringe Stuhlentleerungen mit anhaltenden Tenesmen und Beimengungen von Schleim und Blut. RUMPEL und KNACK berichten über *dysenterieartige Darmerscheinungen* bei Ödem; sie finden trotz aller Bemühungen mit einer Ausnahme nie Ruhrbacillen bei ihren Kranken. KESTNER und RENNEN glaubten, daß alle von ihnen untersuchten Ödemkranken an einer chronischen Ruhr litten, obwohl ihnen der bakteriologische Nachweis nie gegückt ist. Sie kommen zu ihrer Ansicht lediglich auf Grund autoptischer und serologischer Befunde. Auch MAASE und ZONDEK sehen Diarrhöen, die meist mit Indikanvermehrung einhergehen, gelegentlich mit blutigen schleimigen Beimengungen. GERHARTZ findet in der Hälfte der Fälle Gärungsstühle. RÖSSLE stimmt PRYM darin zu, daß die zuletzt sehr häufig auftretenden ruhrartigen Darmerkrankungen im allgemeinen Folgen des Inanitionszustandes sind. Eigene ausgedehnte Beobachtungen an verschiedenen Untersuchungsstellen und vielen Hunderten von Kranken zeigten die große Häufigkeit der intestinalen Gärungsdyspepsie der Ödemkranken.

So finden sich in einem Lager unter den gesunden Leuten 22%, unter den Ödemkranken dagegen 77% mit sauren Gärungsstühlen. Der Leib dieser Kranken ist von Gasen oft monströs aufgetrieben (vgl. Abb. 3 und 4). Man hört ein dauerndes Gurren und Kollern in den Därmen. Unverdaute Kohlehydratreste sind in den Stühlen reichlich vorhanden. In allen diesen Fällen läßt sich mit Jod Stärke bzw. Erythrodextrin in großer Menge nachweisen. Die blasendurchsetzten Schaumstühle entwickeln bei der Brutschrankprobe reichlich Gas. Diese Gärungserscheinungen führten in nicht seltenen Fällen zu schweren Katarrhen. Die katarrhalischen Erscheinungen bleiben oft nicht auf den Dünndarm beschränkt, sondern greifen auf den Dickdarm über. Es kommt zur Absonderung von — manchmal blutig tingiertem — Dickdarmschleim, der in kleineren und größeren Fetzen den sehr voluminösen Kotmassen aufgelagert ist. Bakteriologische und serologische Untersuchungen verliefen ergebnislos, insofern einer der bekannten Erreger sich nicht finden ließ und die Sera keinen der bekannten Laboratoriumsstämme, vor allem keinen Ruhrstamm agglutinierten.

Unter 630 Kranken GREIGS mit Epidemic dropsy hatten 283 gastro-intestinale Erscheinungen. Auch in den von MACLEOD, LOVELL und DAVIDSOHN und von MANSON beschriebenen Epidemien sind Durchfälle und Erbrechen häufig. Schließlich muß noch erwähnt werden, daß schon unter den alten Beobachtungen von E. WAGNER über essentielles Anasarca mehrere Fälle mit chronischen Durchfällen figurieren. In den allermeisten Fällen sind die Durchfälle ein Zeichen für Gärungserkrankungen des Darms, die in allen Graden vom leichten Gärungskatarrh bis zur schweren sekundären Gärungsenteroecolitis beobachtet werden. Diese Zustände stehen insofern mit den Entstehungsbedingungen des Grundleidens in pathogenetischer Beziehung, als das Milieu für sie durch die einseitige Kohlehydratkost und das teilweise oder völlige Versiegen der Verdauungsfermente geschaffen wird. Alle übrigen Formen von Darmaffektionen bei Ödemkranken sind dagegen als mehr oder weniger zufällige Komplikationen aufzufassen.

Die Enteritis führt naturgemäß zu schweren Resorptionsstörungen, welche auch die Aufnahme der Vitamine erheblich beeinträchtigen können. Auf diese Weise kann es sekundär in manchen Fällen zu Zeichen der Hypo- oder Avitaminose gekommen sein.

Die Enteritis führt naturgemäß zu *schweren Resorptionsstörungen*, welche nach neueren Untersuchungen von mir und HEINRICH besonders das Eiweiß betreffen und welche auch die Aufnahme der Vitamine erheblich beeinträchtigen können. Auf diese Weise kann es *sekundär* in manchen Fällen zu Zeichen der Hypo- oder Avitaminose gekommen sein.

Das gleiche gilt von den *Erscheinungen des Nervensystems*. Sie pflegen in der Regel zu fehlen. Man kann das Ausbleiben nervöser Störungen bei der Ödemkrankheit geradezu als differentialdiagnostisches Merkmal gegenüber der hydropischen Form der Beri-Beri verwerten. Am häufigsten sieht man noch leichte Parästhesien. Störungen der Reflexe sind dagegen durchaus die Ausnahme und gehören nicht in das reine Bild der Ödemkrankheit hinein. Dementsprechend finden sich auch nur spärliche Angaben in dieser Richtung: MAASE und ZONDEK berichten über Paresen, fehlende Reflexe und Ophthalmoplegie. WEYGANDT findet unter seinem Material mehr Gangrän und trophoneurotische Störungen, die er mit der Kriegsernährung in Zusammenhang bringt. Mehrfach wird die Hemeralopie erwähnt, die unter den Ödemkranken zum Teil eine große Ausbreitung gefunden hat. Die Nachtblindheit ist als eine typische Gefängniskrankheit längst bekannt. In den württembergischen Strafanstalten erkrankten 1855/56 von 4583 Insassen 815, 1856/57 von 3402: 400. Mit Einführung besserer Kost nahm sie bedeutend ab. JESS findet in einigen Fällen von Nachtblindheit ein peripapillares Ödem der Retina und glaubt, daß die Hemeralopie der Ödemkranken durch solche retinalen Ödeme erklärt werde. Veränderungen am Nervensystem im Sinne der Polyneuritis fehlen. Wohl klagen die Leute gelegentlich über Parästhesien in den Knien und Unterschenkeln; diese schmerzhaften Empfindungen werden bald als Reißen oder Stechen, bald als Brennen, meist am Fußrücken, geschildert. Störungen in der Berührungs- und Schmerzempfindlichkeit werden nicht gefunden. Dieselben Beobachtungen machten die englischen Autoren bei ihren Patienten mit Epidemic dropsy.

Die physikalischen Untersuchungen des *Blutes* ergeben eine Herabsetzung des Brechungsindex des Serums, eine Zunahme des Wassergehaltes bzw. Verminderung des Trockenrückstandes und eine Erniedrigung des spezifischen Gewichts. Berechnet man nach dem Brechungsindex den Serumeiweißgehalt, so ergeben sich nicht selten Werte unter 5% bei guten Übereinstimmungen zwischen der refraktrometrischen Methode und Stickstoffbestimmungen nach KJELDAHL. So finden SCHITTENHELM und SCHLECHT unter 48 Fällen 8 Werte

zwischen 4,1 und 4,9%, einmal sogar nur 3,94%. Die Albumine sind dabei meist stärker vermindert als die Globuline. Die Hydrämie kann so weit gehen, daß für das Gesamtblut 15—20% Trockenrückstand gefunden werden. Für das defibrinierte Blut ermittelte GERHARTZ einmal 10,81%, in einem anderen Fall 15,14%, für das Serum 5,46 und 6,75% Trockenrückstand. Die *Hydrämie* ist ein häufiges Symptom, in $\frac{2}{3}$ der Hamburger Fälle wurde eine Zunahme des Wassergehaltes um 10% gefunden. Dadurch wird der kolloidosmotische Druck herabgesetzt, was die Entstehung weiterer Ödeme begünstigt, ebenso wirkt die Verschiebung des Albumin:Globulinquotienten zugunsten der Globuline. Die Werte für das spezifische Gewicht liegen entsprechend niedrig. Für das Gesamtblut werden Werte zwischen 1040 und 1057 gefunden, für das Serum solche zwischen 1019 und 1027. Kryoskopische Bestimmungen ergaben kein eindeutiges Resultat und im allgemeinen normale Werte.

Die chemischen Blutuntersuchungen ergeben auf der Höhe der Ödembildung eine der Hydrämie entsprechende *Verminderung des Blutzuckers*. Die Werte gehen herunter bis 0,06%, um nach dem Abklingen der Ödeme wieder anzusteigen. Der Reststickstoff zeigt kein einheitliches Verhalten. Im allgemeinen werden normale oder hochnormale Werte gefunden. MAASE und ZONDEK fanden zwischen 80 und 100 mg in 100 Blut. Der Lipoidphosphor zeigt eine Verminderung, der Säurephosphor eine Vermehrung. Gesamtfett wie Fettsäuren, ergeben nach Bestimmungen von FEIGL eine Herabsetzung des Gesamtfetts bzw. Fettsäuregehaltes für Plasma. Die Werte liegen im Durchschnitt um 0,20 für Fettsäure (minimal 0,12, maximal 0,27 gegen 0,35—0,40 der Norm). Das Neutralfett ist erheblich herabgesetzt.

Bezüglich der *Hämoglobinwerte*, der Zahl der weißen und roten Blutkörperchen besteht keine Übereinstimmung. Man muß bei einer Beurteilung der Angaben der verschiedenen Autoren stets im Auge behalten, daß sich die Ergebnisse der Zählungen zwar auf gleiche Volumeinheit beziehen, daß aber das Gesamtvolumen des Plasmas bei diesen Ödemzuständen augenscheinlich großen Schwankungen unterworfen ist. Die oft aufgefundene Hydrämie entspricht vielleicht einer Vermehrung der Gesamtblutmenge, einer Plethora vera. Da eine vermehrte Bildung von Blutzellen aber kaum zu erwarten, eine Annahme, für die auch die mehrfach berichtete schlechte oder verzögerte Bildung spricht, so wird im allgemeinen mit einer relativen Verminderung der zelligen Elemente zu rechnen sein, die der Hydrämie parallel geht. Andererseits hat man mit der Wirkung der dauernd hohen Wasserzufuhr zu rechnen. GRUBE, der den Einfluß der Mineralwässer auf das Blut studierte, fand eine leichte Zunahme der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins. Dasselbe fand E. MEYER bei Diabetes insipidus. Ähnliche vorübergehende Bluteindickungen mögen auch bei der Ödemkrankheit vorkommen, bei der der ganze Wasserhaushalt so schwer gestört ist. Dementsprechend werden Abweichungen der Zahl der Roten und des Hämoglobins von fast allen Autoren berichtet. Die niedrigsten Zahlen für die roten Blutkörperchen sind 2500000. Im allgemeinen ist die Verminderung nicht so hochgradig, sondern bewegt sich um Werte von 4 Millionen herum. Eine Erhöhung der Werte wird seltener gefunden. Zahlen über 6 Millionen nur ausnahmsweise. Hohe Werte für rote Blutkörperchen und Hämoglobin (bis 120%) findet JACOBSTHAL bei blassen Schwerarbeitern.

Die Zahlen der roten Blutkörperchen und des Hämoglobins scheinen mit der Verwässerung des Blutes nicht immer parallel zu gehen. Es wird sogar ein gegensätzliches Verhalten berichtet, in dem im Stadium der Ödeme hohe, nach Ausschwemmung niedrige Hämoglobinwerte vorliegen. LIPP MANN spricht auf Grund solcher Beobachtungen direkt von einem „paradoxen Blutbild“.

Die Leukocytenzahlen entsprechen in der Regel der Norm. Beträchtliche Hyperleukocytosen werden in unkomplizierten Fällen vermißt. Mehrfach wird

dagegen eine Leukopenie gesehen. Die relativen Verhältnisse der weißen Blutkörperchen weichen nicht von dem in der Kriegszeit bei Normalen gefundenen Blutbild ab. Die mehrfach betonte Erhöhung der Lymphocytenwerte auf Kosten der Neutrophilen ist für die Ödemkrankheit nicht charakteristisch. Sie wurde unter der Zivilbevölkerung und bei gesunden Kriegsteilnehmern mehrfach festgestellt. Die großen Mononucleären, die Übergangsformen und die eosinophilen Zellen zeigen normale Werte. Ausstriche und dicke Tropfenpräparate sind verschiedentlich auf Mikroorganismen untersucht, in reinen Fällen von Ödemkrankheit stets mit negativem Resultat. Das rote Blut zeigt morphologisch keine Abweichungen, ausnahmsweise wird über Polychromatophilie und Anisocytose berichtet. Die Blutplättchen sind nicht vermehrt und nicht vermindert. Resistenzbestimmungen an den roten Blutkörperchen zeigen deren normales Verhalten. Bakteriologische Untersuchungen, die von verschiedenen Seiten angestellt wurden, verliefen gleichfalls ergebnislos. Die Gerinnungsfähigkeit wurde von MAASE und ZONDEK erhöht gefunden. Nachprüfungen liegen bisher nicht vor.

Das *Knochensystem* weist keine charakteristischen Veränderungen auf. Die in letzter Zeit mehrfach beschriebenen Hungerosteopathien wurden unter Ödemkranken nicht gefunden. Auch Röntgenbilder zeigten kein abweichendes Verhalten. Es ist aber erwähnenswert, daß sowohl die von SIMON als auch die von ALWENS beschriebenen Hungererkrankungen des Skelettsystems in einigen Fällen durch das Auftreten von Ödemen kompliziert waren.

c) Klinischer Verlauf der Ödemkrankheit.

Die Anamnese zeigt bei intelligenten Kranken immer, daß dem Beginn der ersten Schwellungen eine *erhebliche Abnahme* des Körpergewichts lange vorausgeht. Der Appetit ist anfänglich wenigstens gut, gewöhnlich sogar gesteigert. Die Leute haben soviel gegessen, als ihnen zugänglich war, später aber stellt sich nicht selten ein Widerwille gegen die monotone Kost ein, so daß auch die knappen Rationen von einzelnen nicht ganz verzehrt werden. In Wochen oder Monaten bildet sich allmählich ein Gefühl der Schlawheit heraus, körperliche Arbeit, die sonst ohne Schwierigkeiten geleistet wird, kann jetzt nur mit großer Anstrengung erledigt werden. Selbst das Gehen macht schließlich Mühe, da sich schon nach kurzem Umherwandern eine bleierne Schwere in den Beinen bemerkbar macht. Um diese Zeit beginnen sich die ersten Zeichen beginnender Wassersucht einzustellen. Den Kranken wird das Schuhzeug zu eng, wodurch sie auf die Schwellungen an den Füßen aufmerksam werden. Ein eigentliches Krankheitsgefühl besteht auch jetzt noch nicht. Einige der Patienten bemerken, daß die bestehenden Beschwerden nach körperlicher Ruhe rasch verschwinden. Bei allen Kranken besteht ein großes Wärmebedürfnis, sie kauern sich zusammen und wirken so instinktiv einer größeren Wärmeabgabe entgegen. In Industriegegenden, in denen die Leistungen der einzelnen Arbeiter genau bekannt sind, fällt eine rasch sinkende Arbeitsfähigkeit auf.

Der *Schlaf* der Kranken ist vielfach durch den häufigen Drang zum Wasserlassen gestört, der seit Beginn der Ödeme oder kurz vorher aufgetreten ist. Beim Manne wird das Verschwinden des Geschlechtstriebes, bei Frauen über das Ausbleiben der Menses geklagt. Die *Harnmenge* ist groß, so lange die Patienten ihre voluminöse Suppenkost beibehalten. Läßt man die Kranken während der Ausbildung der Ödeme umhergehen, oder gar leichte Arbeit verrichten, so wird bei steigenden Ödemen die Urinmenge geringer, das Körpergewicht höher. Zur *Anurie* kommt es auch in den schwersten Fällen von Haut und Höhlenwassersucht nicht, selbst dann nicht, wenn gleichzeitig profuse Durchfälle bestehen.

Der Harn der diätetisch unbeeinflussten Kranken ist dünn und hell, das spezifische Gewicht relativ niedrig. Sobald nach Bettruhe die Diurese in Gang kommt, steigt bisweilen unter Ausscheidung großer Kochsalzmengen das spezifische Gewicht an. Kommt der Kranke in gute Pflege und erhält er eine kalorisch ausreichende gemischte Kost, so kann unter starker Gewichtsreduktion, die Haut und Höhlenwassersucht in wenigen Tagen verschwinden. Ein Viertel des gesamten Körpergewichts wird als Wasser, das in der Haut und den großen Körperhöhlen deponiert war, ausgeschieden. Sind die Ödeme geschwunden, so kommt es in Wochen und Monaten unter Ansteigen des Körpergewichts zu einer langsamen Erholung.

d) Stoffwechsel der Ödemkranken.

Durch sorgfältige calorimetrische Untersuchungen der Kost, welche zur Ödemkrankheit führt, fand JANSEN Nährwertzahlen, die zwischen 897 und 1038 Reincalorien liegen. Man fragt sich, wie die Kranken mit diesen minimalen Nahrungsmitteln monatelang existieren können. Die oben angeführten Zahlen von LUSK (Tab. 28) zeigen, daß bei schon relativ kurzfristiger Unterernährung der Erhaltungsumsatz um ein Drittel des Grundumsatzes sinken kann. Die Ursache für diese Einsparungen am Umsatz, die als eine Art Anpassung an den Zustand chronischer Unterernährung aufgefaßt werden müssen, sehe ich in der unverhältnismäßig starken Involution der endokrinen Drüsen. Für die Schilddrüse ist diese Tatsache von OBERNDORFER erwiesen.

In der gleichen Richtung wirkt die oben bereits erwähnte Funktionsminderung der Keimdrüsen.

Die *Stickstoffbilanz* ist sicher negativ, es sind Stickstoffverluste bis zu 5,2 g N im Tagesmittel in einer 6tägigen Periode gefunden worden. Dieser Stickstoffverlust ist nicht allein als Folgeerscheinung einer qualitativ ungenügenden Eiweißernährung und deren schlechter Resorption, sondern auch einer ungenügenden Zufuhr von eiweißsparenden Fetten und Kohlehydraten anzusehen. Der Eiweißumsatz ist sicher herabgesetzt. Werden bei solchen Kranken nach 2 Hungertagen die Stickstoffwerte des Harns bestimmt, so erscheinen etwa 2,5 g Stickstoff im Harn; während im Hungerversuch nach vorausgehender normaler Ernährung, wie oben erwähnt, wesentlich größere Mengen, etwa das Vierfache gefunden werden. Bringt man die Ödemkranken unter eine qualitativ und quantitativ ausreichende Ernährung, so werden für große Zeiträume erhebliche Mengen von Stickstoff retiniert. Es liegen also die gleichen Verhältnisse vor, wie sie nach langdauernden konsumierenden Erkrankungen oder beim wachsenden Organismus beobachtet werden.

Ein besonderes Interesse hat man dem *Kochsalzstoffwechsel* zugewandt. Alle Kranken klagen beim Einsetzen der Ödeme über großen Salz hunger. Dieser Salz hunger ist als Folge der Ödembildung anzusehen. Das bei der Bildung der Ödeme zurückbehaltene Kochsalz wird bei der Ausschwemmung derselben das Kochsalz in großen Mengen aus dem Körper wieder entfernt. Tagesmengen von 50 g NaCl sind unter diesen Umständen nicht ungewöhnlich. Da sowohl Wasser wie Salze bei einer Besserung der Ernährung den Körper prompt wieder verlassen, können für die Retentionen Ausscheidungsstörungen der Niere nicht verantwortlich gemacht werden.

e) Die spezielle Pathogenese der Ödemkrankheit.

Über die *spezielle Pathogenese* der Ernährungsödeme liegt eine Übereinstimmung der Ansichten bis heute nicht vor. Das wesentliche scheint mir eine tiefgreifende Störung der den Flüssigkeitstransport besorgenden Funktion der

Capillaren zu sein. Sie führt vor allem zu der abnormen Wasseransammlung in Haut und Körperhöhlen. Daß nicht alle Körpergewebe gleichmäßig ödematös werden, ist darauf zurückzuführen, daß die Blutcapillaren der verschiedenen Gefäßbezirke den spezifischen Organfunktionen angepaßt sind und der feinere histologische Bau der Capillarwand in den einzelnen Versorgungsgebieten verschieden ist.

Vielleicht besitzen die Capillaren der Haut und der großen Höhlenwandungen des Körpers neben ihrer besonderen histologischen auch eine eigenartige chemische Struktur, die sie den bei der Ödemkrankheit wirksamen Schädigungen besonders leicht zugänglich macht. Über die Art dieser Schädigungen haben uns experimentelle Untersuchungen von LUCKNER Aufklärung gebracht. LUCKNER gelang die *Erzeugung von Ernährungsödemen bei weißen Ratten* mit folgendem Futter: 1000 g Futter enthielten 908 g zerkleinerte Karotten (große Mohrrübe), 72 g Stärke, 12,1 g reines Pflanzenfett (Palmin), 7,9 g Salzgemisch (nach Mc.COLLUM und DAVIS). Die bei Versuchsbeginn 55—60 g schweren Tiere wurden zur Vermeidung von Koprophagie in Drahtkäfigen gehalten. Futter und Wasser standen ihnen in beliebiger Menge zur Verfügung. LUCKNER verabreichte der Hälfte der Tiere Futter der genannten Zusammensetzung mit ungekochten Karotten (Futter 1), der anderen Hälfte Futter mit Karotten, die eine Stunde in Wasser gekocht waren (Futter 2). Nachstehende Tabelle zeigt die Zusammensetzung der Kost, an welche die Tiere sich nach einer kurzen Übergangszeit gewöhnten. Sie fraßen von diesem Futter mit gleichmäßigem Appetit täglich etwa 35 g bis 1—2 Tage vor ihrem Tode.

Tabelle 31. Nahrungsbestandteile der Karottengrundkost.

	Futter I (g-%)	Futter II (g-%)
Fett	1,5	1,5
Kohlehydrate	15	14
Eiweiß	0,75—0,8	0,65—0,75
Salze	1,5	1,1
Wasser	81,5	83
Calorien	etwa 80 in 100 g	etwa 75 in 100 g

Wie beim Menschen wird der unter dieser Kost einsetzende Zustand von Unterernährung nach längerer Versuchsdauer durch die zunehmende Wasserretention verwischt. Die Ödeme beginnen 4—7 Wochen nach Beginn des Versuchs wahrnehmbar zu werden. Sie zeigen sich zuerst in den Schenkelbeugen und am Fußrücken der hinteren Extremitäten. Bald erscheint auch der Kopf gedunsen und die Bauch- und Brusthaut deutlich gequollen. Im Leib bildet sich Ascites, der manchmal so stark wird, daß die Tiere den Bauch auf dem Boden schleifen. Hat das Ödemstadium einige Tage bestanden, so nimmt die Flüssigkeitsspeicherung bis kurz vor dem Tode täglich zu. Die manifesten Ödeme waren etwa 5—12 Tage zu beobachten. Trotz der hochgradigen Wasser sucht bleiben die Tiere bis zum Tode freßlustig.

LUCKNER bildet von seinen Tieren Gewichtskurven ab, sowohl von denen mit ungekochter (A) als von solchen mit gekochter (B) Karottenkost. Die Tiere verlieren zunächst gleichmäßig an Gewicht, um dann vom 30. Tage ab infolge zunehmender Wasserspeicherung stark zuzunehmen. Die Untersuchung des Wassergehalts des Blutes und der Organe zeigt, daß der Wassergehalt des Blutes genau wie beim Menschen erheblich zunimmt, also eine hochgradige Hypoproteinämie besteht.

Ebenso steigt der Wassergehalt der Muskulatur, weniger der der Leber erheblich an. Am geringsten ist die ödematöse Durchtränkung des Herzens

und des Gehirns. Hinsichtlich der Blutveränderungen und des Stoffwechsels bestehen so weitgehende Übereinstimmungen zwischen dem experimentellen Ernährungsödem der Ratten und der Ödemkrankheit des Menschen, daß es sich erübrigt, auf Einzelheiten näher einzugehen.

Die für die Pathogenese der Ödemkrankheit des Menschen wichtigsten Ergebnisse hatten LUCKNERS Untersuchungen zur Ätiologie des Ernährungsödems. Zunächst stellte LUCKNER fest, daß Zusätze der verschiedenen Vitamine (A, B₂, C und D) zu der Grundkost die Bildung der Ödeme nicht verhindern konnten. Vitamin B₁ hat die Ödementstehung hinausgezögert, was durch eine Besserung der Nahrungsresorption erklärt wird. Wie später ausführlicher gezeigt werden soll, gelang es mir ausnahmslos, meine ödemkranken Patienten unter Reduktion der Calorien durch Zufuhr von Pferdefleisch rasch zu heilen. Im Experiment konnte KOHMANN durch Caseinzulage zum Karottenfutter die Entstehung der Ernährungsödeme bei Ratten verhindern. WEECH, GOETTSCHE und REEVES konnten ödemkranke Hunde ebenfalls durch Casein heilen. Casein ist, wie wir das seit den Untersuchungen von OSBORNE und MENDEL wissen, ein biologisch vollwertiges Eiweiß, das kein Glykokoll, aber 0,2—0,25% Cystin und Methionin enthält. LUCKNER setzte nun der Karottenkost verschiedene Aminosäuren zu und überzeugte sich, daß der Zusatz von Glykokoll, Tyrosin, Tryptophan und Asparaginsäure keinerlei Einfluß auf die Ödementstehung hatte. Dagegen konnte mit Cystin oder Glutathion die Ödembildung verhindert werden. Nach diesen Befunden LUCKNERS ist Cystin zur *Verhütung des Ernährungsödems* vor allen anderen Stoffen besonders geeignet. Die Untersuchungen lehren, daß für die Entstehung der Ödemkrankheit nicht so sehr die Menge als die biologische Wertigkeit des zugeführten Eiweißes von Bedeutung ist.

Die Untersuchungen LUCKNERS zwingen ebenso wie die klinischen Beobachtungen an Ödemkranken zu dem Schluß, daß weniger die Calorienarmut und das Fehlen akzessorischer Nährstoffe als die *große Armut an biologisch vollwertigem Eiweiß* die wesentliche Bedingung für die Entstehung des Ernährungsödems darstellt.

f) Die Therapie der Ödemkrankheit.

In mehrmonatlichen Beobachtungen an ödemkranken Russen habe ich genaue Aufstellungen über die Zusammensetzung der Kost, welche zur Ödemkrankheit führte, gemacht und bekannt gegeben. Unter den besonderen Verhältnissen des Krieges sank der Caloriengehalt der Kost vorübergehend auf unzureichende Werte ab. Auf den Tag einer Periode entfielen z. B.: 1565 Calorien, welche sich aus 46,5 g Eiweiß, 16,2 g Fett, 300 g Kohlehydraten zusammensetzte. Es wurde demnach von den verabreichten Brennwerten 79% aus Kohlehydraten, 12% aus Eiweiß und 9% aus Fett gedeckt. Von dem Eiweiß sind nicht ganz 14% animalisches (Fisch und Fischrogen). Das übrige Eiweiß entstammt dem Brot, Gerstengraupen und Maisgries. Nach Abschluß dieser Periode wurde auf meinen Antrag die Brotportion sofort auf 600 g erhöht und eine tägliche Zulage von 100 g Fleisch bewilligt, worauf die Zahl der Ödemkranken zurückging. In folgender Tabelle 32 sind mehrere Beobachtungen aus dem Kriegswinter 1916/17 zusammengestellt, welche zeigen, daß die Fleischzulage sich günstig auf die Ausscheidung der Ödeme auswirkt. Ich habe auch damals schon an die Möglichkeit einer Hypovitaminose gedacht, aus diesem Grunde wurde den Kranken 200 g Trockenhefe zugegeben, ohne jeden Erfolg.

Tabelle 32 und Abb. 5 zeigen das Verhalten der Harnmenge und des Gewichtsverlaufs unter der Einwirkung verschiedener therapeutischer Maßnahmen. Der Kranke wurde mit hochgradigem Unterschenkel- und Fußödem in die Beobachtungsstation aufgenommen. Die Kurve zeigt das Verhalten des Gewichts

Tabelle 32. Wirkung von Fleischzulagen auf die Entwässerung der Ödemkranken.

Nr. des Falles	Dauer der Gewichtskontrolle	Anfangsgewicht	Gewicht nach Schluß der Beobachtungen	Größte Gewichtsänderung		Ödeme		Kost
				absolut in kg	in % des Ausgangsgewichts	zu Beginn	zum Schluß	
						der Beobachtung		
1	28	67,0	59,0	-8,0	-11,9	Hochgradig mit Ascites	Gering, kein Ascites	Erhält in 6 Tagen je 400 g Fleisch, Standardkost, Flüssigkeitsbeschränkung. Standardkost „Hefe“, Flüssigkeitsbeschränkung. 6 Tage je 300 g Fleisch und 2 Tage je 150 g Fleisch Standardkost, Flüssigkeitsbeschränkung, an 3 Tagen je 300 g Fleisch
2	29	61,5	46,0	-15,5	-25,2	Hochgradige Ödeme	Ödeme fast geschwunden	
3	27	54,0	51,5	-2,5	-4,6	Mäßig	Nach Abschluß d. Behandl. ohne Ödeme	

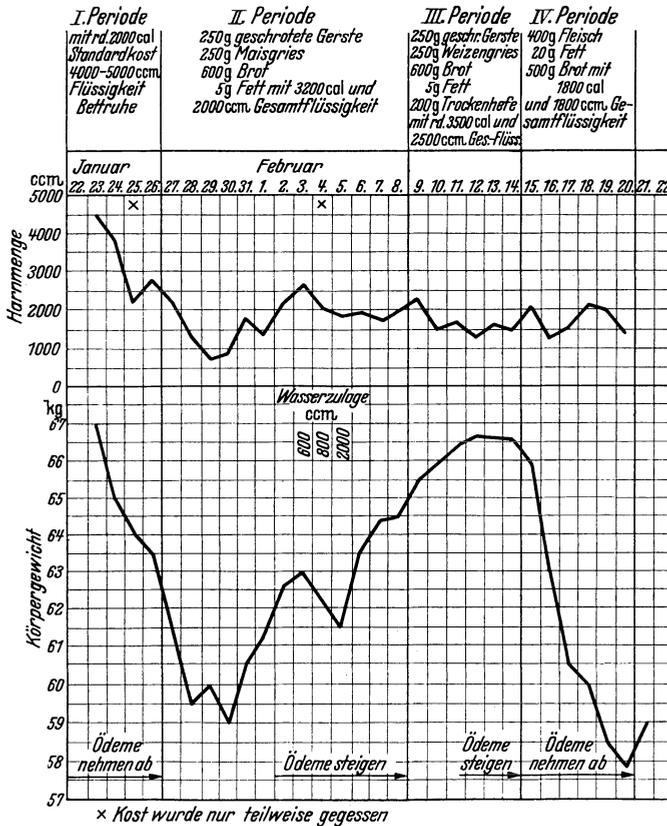


Abb. 5. Das Verhalten der Harnmenge und der Gewichtsverlauf unter der Einwirkung verschiedener therapeutischer Maßnahmen.

und der Flüssigkeitsausscheidung in 4 verschiedenen Perioden. In der Periode 1 wird die zum Ödem führende Standardkost ohne Flüssigkeitsbeschränkung verabreicht, in der Periode 2 werden die Calorien auf 3200 pro Tag erhöht durch

Zulage von Kohlehydraten. In der 3. Periode wird täglich 200 g Trockenhefe und außerdem 3500 Calorien, die im wesentlichen aus Kohlehydraten bestehen, verabreicht. In der 4., vom 15.—20. Februar dauernden Periode werden die Calorien auf 1800 reduziert, die Kohlehydrate wesentlich eingeschränkt und täglich 400 g Pferdefleisch zugelegt. Die 4 Perioden zeigen ein erhebliches Schwanken des Körpergewichts zwischen 67 und 58 kg. Die 1. Periode führt schon unter der Einwirkung der Bettruhe zu einer starken Abnahme der Ödeme und entsprechendem Abfall des Körpergewichts. In der 2. Periode werden Kohlehydrate und Calorien erheblich gesteigert, die Ödeme nehmen wieder zu, das Körpergewicht steigt an. Diese Beobachtung lehrt, daß also nicht die Calorienarmut, sondern die einseitige Zusammensetzung der Kost aus Kohlehydraten für die zunehmende Wasserretention des Körpers verantwortlich zu machen ist. In der 3. Periode werden unter weiterer Steigerung der Calorien Versuche mit vitaminreicher Hefe gemacht. Es zeigt sich, daß die Trockenhefe keine Einwirkung auf die Ödeme hat. Auch in anderen Fällen blieb die Hefezulage ohne Einwirkung auf die Wasseransammlung. Einen überzeugenden Effekt hat die Veränderung der Kostzusammensetzung in der 4. Periode, welche die calorienärmste ist. Hier hat offenbar die tägliche Zulage von 400 g Fleisch die entscheidende Wendung gebracht. Das Körpergewicht ist von 66,5 kg auf 58 kg abgefallen, die Ödeme sind bis auf geringe Knöchelödeme verschwunden, die anfänglich stark saure Reaktion des Stuhles ist in eine alkalische umgeschlagen. Ich habe schon 1917 auf die Tatsache hingewiesen, daß das gereichte Eiweiß biologisch minderwertig war und über mehrere Fälle berichtet, welche sich unter Fleischzulagen rasch besserten. G. F. PAYNE konnte zahlreiche Kinder von Haiti, die ödemkrank waren, durch Zulage von Milch, grünem Gemüse, Bananen und Butter zur Ausheilung bringen. Auch in China wurde die Ödemkrankheit in Gegenden wo Hungersnot herrschte, mehrfach beobachtet, auch hier hat eine eiweißreiche Ernährung rasch die Wendung zum Besseren und schließlich Ausheilung gebracht. In einigen Gegenden Amerikas, z. B. in Tennessee, haben YOUMANS und YOUMANS, BELL, DONLEY und FRANCK Ernährungsödeme beobachtet, welche allerdings ohne Bradykardie und Hypotonie verliefen. Auch hier wird eine jahrelange Ernährung mit eiweißarmer Kost als Krankheitsursache angeschuldigt.

Bei längerem Bestehen der Ödemkrankheit kommt es zum Versiegen der Fermente und zu einer schweren Gärungsenterokolitis. Die einseitige Kohlehydratkost begünstigt die acidophile Darmflora, welche zu einer starken Säuerung des Darminhalts und schließlich zu entzündlichen Darmerscheinungen führt. Es ist klar, daß bei dieser Sachlage die geringen Mengen angebotenen Eiweißes schlecht zur Ausnutzung kommen. Man wird daher die Fleischgaben anfänglich wenigstens durch Beigabe von Salzsäure-, Pepsin- und Pankreaspräparaten zur besseren Verdauung und Resorption zu bringen versuchen. Die Kohlehydrate sollten in der Heilkost zunächst beschränkt werden, man wird hierdurch am besten den Gärungskatarrhen entgegenwirken.

Natürlich ist es bei chronischen Darmkatarrhen ebenso wie bei der Sprue nicht ausgeschlossen, daß eine relative Armut an Vitaminen eintreten kann. Diese ist dann als Komplikation der Ödemkrankheit aufzufassen. Man wird ihr zweckmäßigerweise durch Zufuhr von frischem Obst und Gemüse begegnen. Auch eine Beschränkung der Wasser- und Salzzufuhr, wenigstens in den ersten Tagen der Behandlung, ist zu empfehlen, um die Ausschwemmung der Ödeme zu beschleunigen. Alle auf eine sog. Gefäßdichtung ausgehende Maßnahmen, z. B. die Verabfolgung von Calciumpräparaten, haben sich als wirkungslos erwiesen. Entscheidend bleibt die Änderung des Kostregimes in der Richtung einer vermehrten Zufuhr biologisch vollwertigen Eiweißes. Sobald die Kranken

unter das geänderte Kostregime gekommen sind, geht die Wassersucht rasch zurück. Die die Entwässerung überdauernde *Bradycardie*, die sehr langsam sich wiederherstellende normale Blutzusammensetzung, die vor allem durch die große Eiweißarmut charakterisiert ist, warnt davor, den Kranken zu früh als geheilt anzusehen.

Ist nach Ausscheidung der Ödeme und der Höhlenwassersucht das Körpergewicht konstant geworden, erkennt man erst, wie wenig Substanz dem Körper noch verblieben ist. Die Kranken sind bis zum Skelet abgemagert, die Haut ist welk und faltig und die Muskulatur aufs äußerste reduziert. Hält die reichliche und qualitativ vollwertige Ernährung an, so werden die Kranken frühestens in einigen Wochen wieder arbeitsfähig. Die Zahl der Todesfälle, die allein auf die Ödemkrankheit zu beziehen ist, ist relativ gering. Unter meinem eigenen Material von 443 Fällen sind nur 3 gestorben. In anderen Bevölkerungsgruppen lag die Mortalität allerdings wesentlich höher.

g) Prophylaxe der Ödemkrankheit.

Die Prophylaxe der Ödemkrankheit ergibt sich aus der Pathogenese und Auffassung des Leidens als eines im wesentlichen durch Mangel an biologisch hochwertigem Eiweiß bei gleichzeitiger calorischer Beschränkung der Kost beruhenden Nährschadens. Daß diese Auffassung des Leidens richtig ist, zeigen die oben erwähnten klinischen Erfahrungen, welche durch Eiweißzulage zu einer raschen Ausheilung der Krankheit führen. Die in Zeiten der Not — im Kriege und nach Mißernten — auftretenden Begleiterscheinungen der Teuerung (Preiswucher, Ketten- und Schleichhandel, Hamstern, Diebstahl und Verfälschung von Lebensmitteln) sind mit allen gesetzlichen Mitteln zu bekämpfen. Der Gesetzgeber muß aufs strengste für eine gleichmäßige Verteilung der Lebensmittel sorgen und vor allem verhüten, daß von dem vorhandenen tierischen Eiweiß kein unzweckmäßiger Gebrauch gemacht wird. Hier möchte ich vor allem daran erinnern, daß das Casein in Friedenszeiten zu industriellen Zwecken Verwendung findet, eine solche Verwendung muß in Zeiten der Not unterbunden werden. Gleichzeitig ist darauf hinzuwirken, daß nicht durch Verbreitung ansteckender Darmkrankheiten viele der vorhandenen Nahrungsmittel den Körper unausgenutzt wieder verlassen.

Anhang.

Mehlnährschaden.

Werden Säuglinge mit wenig oder gar keiner Milch, sondern dauernd mit Mehlsuppe ernährt, so nehmen sie zwar zunächst an Gewicht stark zu und täuschen einen guten Ernährungszustand vor. Die Gewichtszunahme ist aber keine echte, sondern durch Wassereinlagerung in die Gewebe bedingt. Zunächst braucht diese Wassereinlagerung nicht zu sichtbaren Ödemen oder Höhlenhydrops zu führen. Später bekommen die Kinder ein blasses, gedunsenes, pastöses Aussehen; es bilden sich Ödeme an den Augenlidern, Hand- und Fußrücken. Die Kinder neigen zu Untertemperaturen, Bradycardien und akuten Darmkatarrhen. Genau wie bei manchen Ödemkranken sind die Durchfälle bei Kindern mit einseitiger Kohlehydraternährung oft durch abnorme Gärungen und dadurch bedingte Säurebildung im Darm hervorgerufen. Wird die Nahrungszusammensetzung geändert, so kommt es rasch zu erheblichem Gewichtssturz, da nun die gespeicherten Wassermengen vom Körper rasch wieder abgegeben werden. Dieser eigentümliche Zustand wird als *Mehlnährschaden* beschrieben.

Der Mehlährschaden ist im wesentlichen durch die einseitige Ernährung mit eiweißarmen Mehlderivaten bedingt. Das in dem Mehl vorhandene Eiweiß ist arm an schwefelhaltigen Aminosäuren und an Lysin. Es werden sich also ähnliche Folgen ausbilden müssen wie wir sie oben bei der Ödemkrankheit geschildert haben. Es wurde dort darauf hingewiesen, daß eine längere Zeit gegebene cystinarme Kost bei Menschen und Tieren zu Mangelercheinungen führt, welche vor allem durch die Armut der Nahrung an Cystin bedingt sind. Bei Tieren können Cystinzulagen, bei sonst gleichbleibender ödembildender Kost die Ödeme rasch zum Schwinden bringen. NIEMANN zeigte an einem gesunden Säugling von 8½ Monaten und 5600 g Körpergewicht, daß reine Mehlkost den Zustand einer partiellen Inanition herbeiführt. Das Kind erhielt Kufeke-mehlalkochung (in 5%iger Lösung mit 5% Zucker). Es zeigte sich sehr bald, daß die Bilanzen für N und C negativ wurden. KELLER zeigte, daß in allen untersuchten Fällen von Mehlährschaden die Stickstoffbilanz negativ wird. Die Stickstoffzufuhr bei reiner Mehlkost ist so gering, daß bei der gleichzeitig bestehenden Fettarmut der Nahrung der Organismus zum Abbau körpereigenen Eiweißes gezwungen wird.

Da die Kinder beim Mehlährschaden nur eine minimale Menge Chlor mit der Nahrung aufnehmen, kommen sie bald in den Zustand des Chlorhungers. In schweren Fällen führt dieser Chlorhunger dazu, daß fast chlorfreier Harn entleert wird. Auch der Gesamtorganismus verarmt an Chlor, wie die Untersuchungen von STEINITZ und WEIGERT gezeigt haben. Die Untersuchungen des Blutes, wie sie von REISS bei Kindern mit Mehlährschaden durchgeführt wurden, zeigen, daß bei Auftreten von Ödemen die Blutkonzentration erheblich absinkt. Es entwickelt sich eine echte Hydrämie, d. h. eine absolute Wasserzunahme des Blutserums. Neben der Zunahme des Wassergehalts des Blutes spielt sicher auch eine Verarmung desselben an Eiweiß eine Rolle, wie wir sie auch bei den Kranken mit Hungerödem beobachteten. Diese Befunde sind auch durch Bestimmungen der Trockensubstanz des Blutes, welche LEDERER an Kindern mit Mehlährschaden durchführte, bestätigt worden. LEDERER schließt aus seinen Untersuchungen, daß schon eine vorübergehende Zulage von Kohlehydraten zur Nahrung den Wassergehalt des Blutes erheblich steigern kann. Er meint, daß es sich nicht nur um eine Verminderung der *Wasserabgabe*, sondern um eine aktive Steigerung des Wassergehalts durch die dauernde Darreichung von quellungsfähigen Kohlehydraten handelt.

Die kurze Darstellung zeigt, daß der Mehlährschaden der Kinder mit der Ödemkrankheit der Erwachsenen viele gemeinsame Züge hat. In beiden Fällen stellen die Hauptcalorienträger die Kohlehydrate dar, Fett und Eiweiß treten ihnen gegenüber stark zurück. Das verabreichte Eiweiß ist, da es größtenteils aus dem Mehlkern der Körnerfrüchte stammt, arm an qualitativ hochwertigem Eiweiß, das den Hüllen des Korns und dem Keimling entstammt. Die einseitige Kohlehydraternahrung ist gleichzeitig arm an Vitaminen vor allem an Vitamin B₁, das gerade bei Mehlahrung im erhöhten Maße gebraucht wird. Auch die fettlöslichen Vitamine sind naturgemäß beim Mehlährschaden ebenso wie bei der Ödemkrankheit in nur geringen Mengen vorhanden.

Die Therapie des Mehlährschadens ist daher die gleiche wie bei der Ödemkrankheit. In beiden Fällen handelt es sich darum, die Kohlehydrate einzuschränken und die Nahrung mit biologisch vollwertigem Eiweiß, mit Fetten und Vitaminen anzureichern. Natürlich werden die Wege im einzelnen beim Kleinkind und Erwachsenen verschiedene sein. Das Prinzip ist aber in beiden Fällen das gleiche und hat sowohl bei der Ödemkrankheit der Erwachsenen wie beim Mehlährschaden der Kinder zu vollem Erfolge geführt.

3. Ernährungsstörungen infolge unzureichender Resorption.

Während beim Hunger und bei der Ödemkrankheit die Bedingungen für die unzureichende Ernährung ohne weiteres klar liegen, gibt es eine Reihe von Zuständen, die gleichfalls zu einer chronischen Unterernährung führen, bei denen aber die von *außen* zugeführte Nahrung durchaus zureichend wäre, um alle Bedürfnisse des Organismus zu decken. Hierher gehören die Ausschaltung oder der Verlust wichtiger Abschnitte des Magen-Darmkanals, also die Magen- und Darmresektionen, die Fistelbildung zwischen Magen und Darm unter Ausschaltung großer Resorptionsflächen und schließlich die Ernährung durch eine künstlich angelegte Magen- oder Darmfistel.

a) Die Nahrungsausnutzung nach totaler Magenresektion.

Trotz der Wichtigkeit dieses Problems sind die Untersuchungen über diesen Gegenstand nicht sehr zahlreich. TRÖELL, LOSELL und KARLMARK finden bei

Ta -

3tägige Periode Nr.	Zufuhr in 3 Tagen					Ausfuhr		
	Ca- lorien	Eiweiß g	N g	Fett g	Kohle- hy- drate g	Urin		
						N g	Fett g	Kohle- hy- drate g
I. Gemischte Kost	4494	101	16,1	257,4	288,6	14,357	—	—
II. Kohlehydratperiode	4531	59	9,4	126,0	790,5	6,997	—	—
III. Fettperiode	7692	91	14,5	549,3	401,7	12,746	—	—
IV. Eiweißperiode	6636	271,9	43,5	337,3	465	37,38	—	—

einem Kranken mit total reseziertem Magen einen Verlust von 16,5% Eiweiß, 8,9% Fett und 4,4% Kohlehydraten.

Ich habe mit KONJETZNY in einem einschlägigen Fall von totaler Magenresektion bei einer 40jährigen Frau mit Antrumcarcinom die Frage studiert, welches Nahrungsgemisch bezüglich der Ausnutzung beim magenlosen Menschen die günstigsten Resultate zeigt. Die Ergebnisse von jeweils 3tägigen Perioden einerseits mit gemischter Kost, andererseits mit vorwiegender Kohlehydrat-, Fett- und Eiweißkost sind in vorstehender Tabelle 33 zusammengefaßt. Als wesentlichstes Resultat der Ausnutzungsversuche zeigt sich, daß der Calorienverlust in sämtlichen 4 Nahrungsperioden relativ gering ist. Er ist am größten in der Eiweißperiode, 12,2%. Calorisch am größten sind die Fettverluste. Das Fett wird in allen 4 Perioden besonders schlecht ausgenutzt. Die Verluste schwanken zwischen 12,9 und 19,3% der Zufuhr. Auf den hohen Fettgehalt weist auch die salbenartige Konsistenz und die graubraune Farbe in allen Perioden, vor allem aber in der Fettperiode hin. Die prozentisch größten Verluste sind beim Stickstoff festgestellt, bemerkenswerterweise nicht in der Eiweiß-, sondern in der Fettperiode. Neben der ausfallenden peptischen Verdauung scheint auch das nichtresorbierte Fett gewissermaßen als Abführmittel gewirkt und damit die hohen Stickstoffverluste mitbedingt zu haben.

Während die schlechte Eiweißausnutzung durch die Resektion des Magens ohne weiteres verständlich ist, sehen wir den Grund für die schlechte Fettausnutzung in dem Fortfall des chemischen Salzsäurereflexes. Dieser regt unter physiologischen Bedingungen die Pankreassaft- und Gallenabsonderung an.

Mit ihrem Ausfall werden die wichtigsten chemischen Hilfsmittel für die Fettverdauung und Resorption weitgehend ausgeschaltet.

b) Resorptionsstörungen nach Darmresektionen.

Größere Resektionen von Dünndarmabschnitten führen gleichfalls zu erheblichen Stickstoff- und Fettverlusten. Das Ausmaß derselben ist, abgesehen vom Grundleiden, das die Resektion veranlaßte, abhängig von der Länge des resezierten Darmstücks. ALBU und RUSCHHAUPT glauben, daß bei sorgfältiger Ernährung etwa ein Drittel des Dünndarms ohne Schaden entfernt werden kann. Wird der halbe Dünndarm entfernt (3—3½ m), so können, wie RIVA ROCCI und RUGGI feststellten, bis zu 30% N und 23% Fett verlorengehen.

Bei Fisteln zwischen dem Magen und dem Colon wird praktisch der ganze Darm ausgeschaltet, es kommt zu einer Scheinfütterung und zu rascher mit dem Leben nicht verträglichen Inanition. Solche Fälle, sind nur durch eine Operation, welche die Fistel schließt, zu retten.

belle 33.

in 3 Tagen			N-Ausfuhr total g	N-Bilanz der 3tägigen Periode	% -Verlust im Stuhl			Gewicht des Trokkenkots (3 Tage) g	Calorienverlust im Kot		Calorienverlust im Kot in %
Stuhl					N	Fett	Kohlehydrate		Bestimmt in der Bombe	Bestimmt durch Berechnung	
N	Fett	Kohlehydrate									
g	g	g	g								
1,216	30,66	16,13	15,573	+ 0,527	7,6	11,9	5,6	59	420	331,2	9,3
2,556	23,0	31,5	9,553	— 0,097	27,2	18,2	3,9	47	338	351	7,49
4,569	67,9	21,56	17,315	— 2,85	33,3	12,6	5,3	110	880	744,4	11,5
6,7	64,99	10,6	44,038	— 0,538	12,9	19,3	2,5	126	819	727	12,2

e) Die Unterernährung infolge chronischer Erkrankungen des Magen-Darmkanals. (Gastritis, Enteritis, Colitis.)

Neben dem peptischen Ferment des Magens kennen wir Fermente des Darmkanals, welche für einen regelrechten Ablauf der Verdauung unentbehrlich sind. Die intravenöse Injektion eines neutralisierten Salzsäureauszugs der Zwölffingerdarmschleimhaut bewirkt eine sehr kräftige Pankreassekretion. Diese aus der Schleimhaut des Zwölffingerdarms extrahierte Substanz — Sekretin genannt — ist alkohollöslich und hitzebeständig, aber leicht zerstörbar durch den Pankreassaft. Die tryptischen Fermente des Pankreas werden ihrerseits durch die Enterokinase des Dünndarms aktiviert und wirksam gemacht. Es spielen sich also zwischen Magen- und Darmverdauung eine Reihe komplizierter chemischer, vom Nervensystem unabhängiger Vorgänge ab. Es ist daher verständlich, daß jede chronische Schädigung der Magen- oder Darmschleimhaut in dieses Wechselspiel der fermentativen Vorgänge störend eingreifen muß, mit dem Endeffekt eines schlechteren Aufschlusses der Nahrung. Es kommt hinzu, daß chronisch entzündliche Zustände die resorptive Leistung des Darms erheblich beeinflussen wird. Fieberhafte Zustände erhöhen naturgemäß den Calorienbedarf des Körpers. Auf der andern Seite aber schädigen sie den Appetit. Es treffen also bei allen chronisch fieberhaften Erkrankungen des Magen-Darmkanals eine Reihe von Faktoren zusammen, welche den Ernährungsstand aufs schwerste gefährden. Es kommt hinzu, daß manche Infektionen zu einer beschleunigten Motorik des Darms Anlaß geben, welche ihrerseits die aufgenommene

und schlecht aufgeschlossene Nahrung den Darm schneller passieren lassen und damit zu größeren Verlusten Anlaß geben.

Isolierte Sekretionsstörungen der Darmfermente — also solche ohne Hinzutreten von Infektionen oder Entzündungen des Darms — sind sehr selten. Bei meinen Ödemkranken habe ich in vielen Fällen das Auftreten einer Gärungenterocolitis beobachtet. Aber auch hier entwickelte sich dieser Zustand in der Regel erst sekundär nachdem die Ödemkrankheit bereits eingetreten war. Ich habe seinerzeit die Frage aufgeworfen, ob sich die Enteritis bzw. Enterocolitis mit der Hypothese einer Ernährungsstörung infolge einseitiger, vorwiegend aus Kohlehydraten bestehender Nahrung in Einklang bringen läßt. Der Hauptbefund, der hier vor allem beachtet werden muß, ist das Auftreten saurer Stühle im Verein mit Gärungserscheinungen in den Faeces. Sicher ist, daß die einseitige, kohlehydratreiche, zur Ödemkrankheit führende Kost einen guten Nährboden für Gärungserreger darstellt, welche — ursprünglich als fakultative Darmbewohner vorhanden — bald infolge der günstigen Lebensbedingungen das Milieu beherrschen. Wichtig für die Frage der Entstehung der Gärungsentocolitis ist folgende einwandfreie Beobachtung von CASPARI und MOSSKOWSKI: In dem bekannten Selbstversuch von MOSSKOWSKI zur Erzeugung der Beriberi am Menschen kam es neben nervösen Symptomen zum Auftreten von Ödemen und zu einer schweren *Enteritis membranacea*.

Es liegen hier offenbar ähnliche Erscheinungen vor wie sie von SCHMIDT und STRASBURGER als *intestinale Gärungsdyspepsie* beschrieben wurden. Die Beschwerden dieser Kranken bestehen im Kollern im Leib, allgemeinem Unbehagen, vermindertem Appetit und gelegentlichen Leibscherzen. Bei der objektiven Untersuchung machen die Patienten zunächst keinen sehr kranken Eindruck, der Leib ist bei der Betastung empfindlich, leicht aufgetrieben, die Zunge häufig belegt. Der Stuhl ist vermehrt, hellgelb, häufig schaumig von stark saurer Reaktion und zeigt bei der Brutschrankprobe ausgesprochene Kohlehydratgärung. In den Fällen von SCHMIDT und STRASBURGER fehlte der Schleim zunächst vollkommen, während in meinen Fällen bei Ödemkranken reichlicher Schleimabgang gelegentlich mit Blut gefunden wurde, so daß klinisch das Bild einer Ruhr sich bot. Die chemische Stuhlanalyse ergab in Fällen von intestinaler Gärungsdyspepsie eine Vermehrung des Kohlehydratgehalts auf das Doppelte und mehr, eine unwesentliche Steigerung der Stickstoffverluste und einen normalen Fettgehalt.

Aus den Erfahrungen von HOLST und FRÖHLICH zur experimentellen Erzeugung des Skorbutus wissen wir, daß einseitig mit Brot und Kartoffeln gefütterte Tiere perforierende Geschwüre im Duodenum bekamen. SCHMIDT hat Fälle von Colitis gravis beschrieben, bei welchen die dauernd saure Stuhlreaktion und die oft hochgradige Dehnung der Darmwand durch die reichlich gebildeten schwer resorbierbaren Gase Anlaß zu Geschwürsbildung gaben. Nach diesen und ähnlichen Beobachtungen scheint es mir sicher, daß eine unzureichende und einseitige Kost zu chronischen sekretorischen Darmstörungen führen kann, welche zu erheblichen Calorienverlusten mit dem Kot Anlaß geben. Es ist klar, daß chronische qualitative und quantitative Unterernährung niemals die Fermentbildung des Darms allein stören wird. Wenn SCHMIDT und STRASBURGER in ihren Fällen von intestinaler Gärungsdyspepsie anfänglich auch eine normale Pepsinsalzsäureproduktion feststellen konnten, so wird, wenn die Ursachen für die Störungen der Darmsekretion fortbestehen, schließlich auch eine Hypofermentie des Magens, des Pankreas usw. resultieren müssen, woraus sich eine schlechtere Ausnutzung der Nahrung infolge mangelhaften Aufschlusses derselben ohne weiteres herleitet.

Wenn flächenhafte Erkrankungen der Dünndarmschleimhaut vorliegen — wie bei Cholera und Urämie — wird neben der verminderten Sekretion von wirksamem Darmsaft die zu Durchfällen führende beschleunigte Passage der Ingesta eine verschlechterte Resorption bedingen. Ist die Schleimhaut aber nur stellenweise erkrankt, wie z. B. beim Typhus oder anderen geschwürigen Prozessen, so kann, wie v. HOESSLIN schon 1882 zeigte, die Nahrungsausnutzung vollkommen normal bleiben. Bei einem diffusen Darmamyloid leidet sowohl die Stickstoff- wie die Fettausnutzung sehr erheblich. WEINTRAUD fand z. B. in solchen Fällen einen Stickstoffverlust von 14—27% und einen Fettverlust von 31—37%. Bei Tabes mesaraica wurden von SCHMIDT 18—21% Fettverlust gefunden. Bemerkenswerterweise wird von allen Autoren — was auch der praktischen Erfahrung entspricht — die Kohlehydratverdauung in solchen Fällen am wenigsten gestört gefunden.

4. Unterernährung infolge mangelhaften fermentativen Aufschlusses und dadurch bedingter Verschlechterung der Nahrungsausnutzung.

Unter den chronischen abdominellen Erkrankungen, welche zu einer hochgradigen Abmagerung, zum Schwund der Muskeln und der Fettdepots und schließlich zu einem Verfall des Körpergewichts führen, steht die *Lebercirrhose* mit an erster Stelle. Die Ursachen dafür werden außer in der Inappetenz in Resorptionsstörungen, die eine Folge der Pfortaderstauung sind, gesucht. Über die Ausnutzung des Eiweißes gehen die Anschauungen auseinander. In der Literatur sind eine ganze Reihe von Fällen aufgeführt, bei welchen eine erhebliche Stickstoffretention sicher gestellt wurde. Ältere Autoren wollen in diesen positiven Bilanzen einen Eiweißansatz im Sinne der Fleischmast sehen. Es ist aber klar, daß überall da, wo sich ein Ascites bildet, naturgemäß mehr oder weniger große Stickstoffmengen zurückgehalten werden müssen. Dieser Stickstoff kommt dem Körper nicht zugute. Die Stickstoffverluste durch den Kot halten sich im allgemeinen in mäßigen Grenzen. Wenn reichliche Stuhlentleerungen auftreten, sind stärkere Verluste 15—20% der Zufuhr beobachtet worden (FAWITZKI).

Die Fettausnutzung ist bei vielen Fällen von Lebercirrhose sicher erheblich beeinträchtigt. Darauf hat zuerst BIERENS DE HAAN hingewiesen. Andere Autoren, unter ihnen FRIEDRICH MÜLLER, haben keinen erheblichen Einfluß auf die Ausnutzung der Nahrung gefunden.

Tabelle 34. Resorption von Fettgemischen bei Stoffwechselgesunden.

Fall	I			II			III		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Fettzufuhr g	356	456	356	295	400	201	404	500	398
Gesamtkotfett	17,8	26,9	19,3	11,9	31,0	5,1	9,2	19,7	9,5
Nicht resorbiert %	5	5,9	5,4	5,1	7,7	4,0	2,3	3,9	2,4

Tabelle 35. Resorption von Fettgemischen bei Lebercirrhotikern.

Fall	I			II			III		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Fettzufuhr g	269	370	269	129	248	159	111	211	111
Gesamtkotfett	32,2	92,3	83,2	31,6	107	29,5	23,6	37,2	22,8
Nicht resorbiert %	12	25	31	19	43	19	21	46	21

Ich selbst habe mit WINTERSEEL über Störungen der Fett- und Cholesterinresorption bei Kranken mit Lebercirrhose systematische Untersuchungen angestellt. Ich gab zu einer gemischten Kost mit täglich rund 100 g Fett an einem Tage eine Zulage von 100 g Olivenöl und 5 g Cholesterin. Die Resultate bei Gesunden sind in den Tabellen 34 und 35 zusammengefaßt.

In den Tabellen ist unter I die Vorperiode, II die Belastungsperiode, in welcher 100 g Öl und 5 g Cholesterin gegeben wurde, und unter III Nachperiode verstanden. Die Tabellen zeigen, daß stoffwechselgesunde Menschen bis 500 g Fett in einer 3tägigen Periode gut ausnutzen. Es gehen maximal 7,7% der Zufuhr verloren.

Bei den Lebercirrhotikern wurde in den 3-Tage-Perioden wesentlich weniger Fett gegeben, trotzdem ist die Ausnutzung schlechter als bei den Gesunden. In der Belastungsperiode II erscheinen im 3. Fall bis 46% des zugeführten Fettes im Kot wieder. Keiner der hier aufgeführten Fälle hatte einen Ikterus. Die Spaltung der Fette war bei Gesunden und Lebercirrhotikern ungefähr die gleiche, zwischen 40 und 60%. Die Ursache für die schlechtere Fettresorption bei Lebercirrhotikern sehe ich außer in den Stauungszuständen im Pfortadergebiet in der Bildung einer minderwertigen Galle (Dyscholie).

Wahrscheinlich sind auch die Funktionen des Pankreas bei der Lebercirrhose beeinträchtigt. Schon 1902 hat STEINHAUS Untersuchungen über das Pankreas bei Lebercirrhose durchgeführt und in 12 Fällen mit einer Ausnahme eine weitgehende entzündliche Wucherung des interstitiellen Gewebes teils perilobulär, teils periacinös im Sinne einer Cirrhose mit einem erheblichen Untergang von Drüsenparenchym gefunden. Er schlägt für diesen Prozeß die Bezeichnung „Pankreatitis interstitialis“ vor. In einer mit HABS durchgeführten Untersuchung haben wir das Pankreas bei einem mit Lebercirrhose Verstorbenen untersucht. Der mikroskopische Befund lautete folgendermaßen: Überall reichliche Entwicklung des Fettgewebes. Die gefäßführenden Septen sind erheblich verbreitert und bestehen aus derbem, faserreichen Bindegewebe. Auch die einzelnen Läppchen sind von breiten Bindegewebszügen durchzogen, so daß an einigen Abschnitten das sezernierende Parenchym nur in Form von Haufen und Nestern liegt. An solchen Stellen kommt die Masse des Bindegewebes der des Parenchyms an Ausdehnung fast gleich. Auch zwischen den Läppchen reichlich Bindegewebe. Gefäßveränderungen sind nicht zu erkennen.

In der Klinik ist seit langem bekannt, daß akute und chronisch degenerative Krankheitsprozesse im Pankreas des Menschen die Fettresorption um 50—60% vermindern (BRUGSCH). Diese klinischen Beobachtungen stehen in voller Übereinstimmung mit den experimentellen Erfahrungen über die Verschlechterung der Fettausnutzung nach totaler Pankreasextirpation bei Tieren (ROSENBERG, LOMBROSO und P. C. P. JANSEN).

Da das fettsplattende Ferment des Pankreas durch die Galle in seiner Wirkung mächtig verstärkt wird, und die Galle außerdem für eine geordnete Fettausnutzung unentbehrlich ist, ist es verständlich, daß bei gleichzeitigem Ausfall des Pankreassekrets und der Galle 80—90% des Fettes den Darm unresorbiert wieder verlassen. Bei Abflußbehinderung des Pankreassaftes zum Darm fallen nicht bloß die fettsplattenden, sondern auch die eiweiß- und kohlehydratsplattenden Fermente aus. Neben der Steatorrhoe findet sich auch eine Kreatorrhoe. Eine geordnete Ernährung kann selbst bei reichlichem Nahrungsangebot wegen mangelnder fermentativer Aufbereitung der Ingesta nicht mehr stattfinden. Die enormen Stuhlmengen der Pankreaskranken weisen schon an sich auf die großen Brennwertverluste mit dem Stuhle hin. In der Klinik erfolgt das völlige Versiegen der Pankreassekretion infolge von Krebs-, Stein- oder Cystenbildung meist ganz allmählich. Es kommt daher auch erst langsam zu einer hochgradigen

Abmagerung. Ein unvollständiger Ausfall des Bauchspeichels kann lange Zeit ausgeglichen werden, so daß man über den Beginn des Leidens meist nicht unterrichtet ist.

Differentialdiagnostisch gegenüber einer chronischen Pankreasachylie ist die starke Abmagerung bei den an Sprue leidenden Kranken häufig schwierig. Auch die Spruekranken entleeren fettreiche schäumige, sehr massige Stühle, die häufig stark sauer riechen. Die Produktion der Magen- und Darmfermente und der Galle ist aber normal und daher die Fettspeicherung im Darm ungestört. Hierin liegt das entscheidende differentialdiagnostische Merkmal gegenüber der Steatorrhoe bei Pankreaserkrankungen.

5. Die einheimische Sprue.

Häufiger als bis vor kurzem angenommen wurde, kommt auch in europäischen Ländern die *Sprue* vor. Im allgemeinen wird geglaubt, daß tropische und nichttropische Sprue wie auch das HERTERSche Krankheitsbild identisch sind. VAN DEN BURG hat uns 1880 die ersten klinischen Beschreibungen der Sprue geliefert. Später beschrieb MANSON das gleiche Krankheitsbild aus Südchina. VAN DER SCHEER und RICHARTZ machen 1905 zum ersten Male auf das Vorkommen von Sprue bei erwachsenen Personen, die niemals in den Tropen waren, aufmerksam. DE LANGEN, welcher 20 Jahre lang an einem großen Krankenhause in Batavia arbeitete, wies darauf hin, daß er niemals eine Sprue bei einem Javaner gesehen habe. Die Krankheit kommt nach ihm so gut wie ausschließlich bei zeitweiligen Bewohnern der Tropen vor. Es seien die aus kühleren Ländern eingewanderten Europäer, Amerikaner und Chinesen, bei denen sich die Krankheit entwickle. DE LANGEN hebt ferner den Umstand hervor, daß die Sprue längst nicht immer während des Tropenaufenthalts ausbricht, sondern daß sich fast in der Hälfte der Fälle die Krankheitserscheinungen erst zeigen, nachdem die Tropen wieder verlassen wurden.

Die tropische Sprue soll im allgemeinen ziemlich gut heilen, während die nichttropische Sprue schwer zur vollständigen Ausheilung zu bringen ist. In Europa ist die Sprue zuerst ausführlicher von HESS THAYSEN beschrieben worden. In Deutschland haben HANSEN und STAA 14 Fälle, HOTZ und ROHR in der Schweiz 22 Fälle von einheimischer Sprue beschrieben. Es ist den Autoren darin recht zu geben, daß bei besserer Kenntnis des Krankheitsbildes sicher weit mehr Fälle bekannt werden als bisher.

Über die *Ätiologie* ist nichts Sicheres bekannt. Die drei verschiedenen Symptomenkreise der Sprue, welche die *Magen-Darmstörungen*, die *avitaminotischen Erscheinungen* und schließlich *Störungen der inneren Sekretion* betreffen, haben zu entsprechenden Auffassungen über die Pathogenese der Sprue geführt, indem bald der eine, bald der andere Formenkreis der Erscheinungen als der wesentliche und führende in den Vordergrund gestellt wurde.

a) Aussehen des Kranken.

Es ist demnach auch schwierig, die über viele Jahre sich hinziehende Erkrankung in verschiedene scharf gegeneinander abgrenzbare Stadien abtrennen zu wollen, wie HANSEN und STAA das versucht haben. Sicher werden zuerst von den Kranken Magen-Darmstörungen bemerkt, die bald mit, bald ohne Schmerzen einhergehen. Wenn sich die Kranken genauer beobachten, werden schon zu dieser Zeit gelegentlich graue oder hellbraune Stühle bemerkt, die wohl als Folge beginnender Fettresorptionsstörung gedeutet werden dürfen. Die zunehmende Häufigkeit und Menge der Stühle veranlassen dann die Kranken den Arzt aufzusuchen. Dieser kann feststellen, daß die Stuhlmengen in gar keinem

Verhältnis zur Nahrungsaufnahme stehen. Mengenmäßig können in 24 Stunden mehr als ein Kilogramm Faeces abgesetzt werden, welche bald in Form von Schaum-, bald in Form von Butterstühlen entleert werden. Gleichzeitig mit den Darmerscheinungen stellen sich solche von seiten des Mundes ein, die als *Stomatitis aphthosa* zu kennzeichnen sind. Die Kranken nehmen anfangs immer reichlichere Mahlzeiten zu sich, die dem Körper infolge mangelnder Resorption nur teilweise zugute kommen. Die Kranken magern zusehends ab, dabei ist der Leib infolge der starken Darmgärungen meteoristisch aufgetrieben. Das äußere Bild solcher Kranken ähnelt stark dem einer Ödemkrankheit im Stadium der Entwässerung: Auch hier extreme Abmagerung und hochgradige Auftreibung des Leibes infolge der begleitenden Gärungsenterocolitis.



Abb. 6. und 7. Fall 1. Einheimische Sprue. Kslt., 49 Jahre, ♀, 171 cm, 36 kg. 5 Jahre krank.

Abb. 8. Fall 2. Einheimische Sprue. Klg., 45 Jahre, ♀, Jan. 1936 160 cm, 42,5 kg; Juni 1942 138 cm, 29,3 kg. 9 Jahre krank.

Die fortschreitende Abmagerung läßt die Kranken früh gealtert und greisenhaft erscheinen, die Muskulatur schwindet, die Haut ist für den Körper zu weit geworden, sie ist runzelig, faltig und trocken. Die Farbe der Haut wird graubraun bis rauchgrau beschrieben. Gelegentlich wird man an Morbus Addison erinnert. In anderen Fällen ist die graubraune Verfärbung der Haut nicht diffus, sondern fleckig angeordnet. Es kommt auch zu chloasmaähnlichen Braunfärbungen im Gesicht und an anderen Körperstellen. Belichtete Hautstellen sind meist stärker pigmentiert als unbelichtete. Ausnahmsweise werden auch Pigmentflecken an der Mundschleimhaut beobachtet. HOTZ und ROHR sahen in zweien ihrer Fälle die Erscheinungen *hämorrhagischer Diathese*, einmal in Form stippchenförmiger Petechien an den unteren Extremitäten, ein zweites Mal in Form ausgedehnter Hautblutungen. Epistaxis, Pachymeningitis haemorrhagica interna.

Auch Schleimhautblutungen sind beschrieben worden. Trophische Störungen werden an der Haut, Haaren und Nägeln beobachtet. Die Haare gewinnen



Abb. 9. Fall 2. Einheimische Sprue. 45 Jahre, ♀. Beckenaufnahme 1939 mit Infraktion beider Schambein- und Sitzbeinäste.



Abb. 10. Fall 2. Einheimische Sprue. 45 Jahre, ♀. Beckenaufnahme 1939. Kartenzherzform. Frakturen in beiden Schambein- und Sitzbeinästen.

wahrscheinlich wegen mangelnder Einfettung ein strähniges widerborstiges Aussehen, die Nägel brechen und splintern leicht.

Ich gebe vorstehend 4 Abbildungen aus einer mit HEINRICH durchgeführten Beobachtungsreihe über die Nahrungsausnutzung bei nichttropischer Sprue.

Fall 1 (Abb. 6 u. 7) starb nach 32 Jahre langem Kranksein unter fortschreitendem Gewichtsverlust und vorübergehendem Absinken des Hämoglobins unter 45% und Absinken der roten Blutkörperchen auf 2,71 Millionen. Im Verlaufe der Behandlung traten plötzlich tetanische Symptome mit positivem Chvostek und Trousseau sowie Herabsetzung des Calciumspiegels auf 7 mg-% auf. Die Kranke kam schließlich unter dem Bilde einer Bronchopneumonie mit Kreislaufversagen ad exitum. Die Sektion zeigte eine Retention von Chylus in den

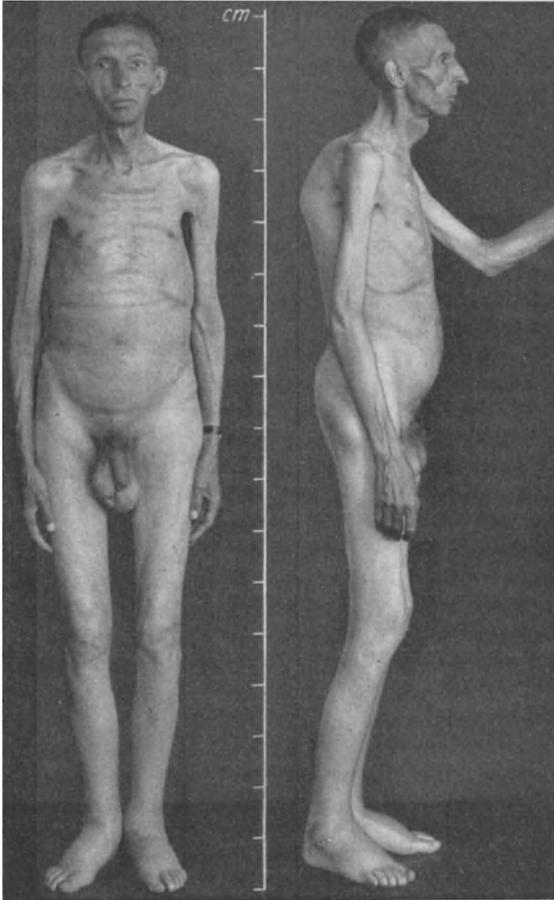


Abb. 11. Fall 3. Einheimische Sprue. Gerl., 50 Jahre, ♂, 170 cm (zur Militärzeit 178 cm), 58,3 kg (vor dem Tode 38,9 kg). 5 Jahre krank.

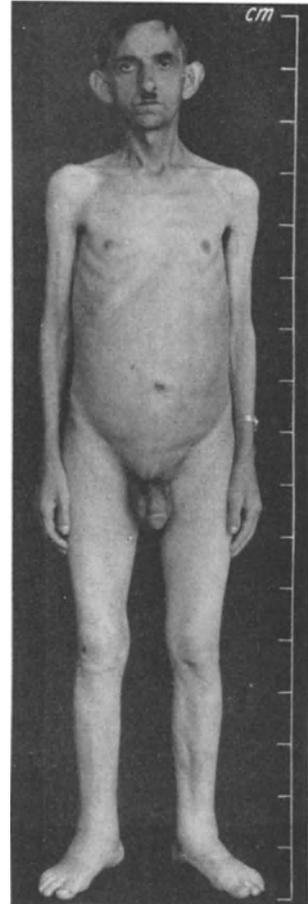


Abb. 12. Fall 4. Sekundäre Sprue. Lcke., 44 Jahre, ♂, 165 cm, 52,1 kg. 13 Jahre krank. 1933 Gastroenterostomia retocolica posterior.

Lymphgefäßen des ganzen Dünndarms und den Mesenteriallymphknoten. Im Mesenterium fanden sich knotenförmige Nekrosen mit hyalin-fibrinöser granulomatöser Abkapselung.

Fall 2: Eine 45jährige Frau erkrankte vor 9 Jahren mit Schmerzen in den Beinen. Sie litt an einer sekundären Anämie von 65% und einer Glossitis. Sie zeigte typische Uhr-glasnägel an den Fingern. Das merkwürdigste Symptom war die ständige Abnahme der Körpergröße von 1,60 m im Januar 1936 auf 1,38 m im Juni 1942. Neben den Veränderungen an der Wirbelsäule kam es zur Infraktion beider Scham- und Sitzbeinäste und zu einem Zusammensintern des ganzen Beckens zu einer Kartenherzform (s. Abb. 9 u. 10).

Fall 3 (Abb. 11) betrifft einen 50jährigen Mann mit einer symptomatischen Sprue bei Lymphangitis carcinomatosa der mesaraischen Lymphwege. Der Kranke litt unter klassischen tetanischen Krämpfen bei einem Absinken des Calciumspiegels auf 5,5 mg-%. Die tetanischen Krämpfe konnten nur durch intravenöse Injektion von Calcium vorübergehend behoben werden. Bei der Sektion fand sich ein kirschgroßes Carcinom im Pankreas, welches aber die Ausführungsgänge freiließ mit peritonealen Metastasen im Mesenterium.

Fall 4 (Abb. 12) betrifft einen 44jährigen Mann mit sekundärer gastrogener Sprue. Die Röntgenuntersuchung zeigte einen operierten Magen mit gut funktionierender hinterer Gastroenterostomie und einen durch ein altes Ulcus narbig deformierten Bulbus duodeni. Der niedrigste Calciumgehalt betrug 5,2 mg-%, der niedrigste Hämoglobingehalt 63% bei 3,4 Millionen roten Blutkörperchen.

b) Verdauungskanal.

Da das führende Symptom des Leidens die massenhaften und veränderten Darmentleerungen sind, haben Kliniker und Pathologen ihr Hauptaugenmerk dem Magen-Darmtractus zugewendet. Die Zunge ist stark gerötet, entzündet und schmerzhaft. Die chronisch entzündlichen Veränderungen führen später zu einer Atrophie der Zunge. Die Glossitis ist der HUNTERSchen Glossitis bei der Perniciosa ähnlich, in manchen Fällen gar nicht von ihr zu unterscheiden. Die Ergebnisse der Untersuchungen des Magensaftes sind wechselnde. Bald besteht eine Achylie die auch gegen Histamin refraktär ist, bald wird eine normale Acidität, manchmal eine Hyperacidität gefunden. Die histaminrefraktäre Achylie wird aber höchstens in einem Viertel der Fälle angegeben. Unter sechs eigenen Beobachtungen finde ich sie in einem Fall. HOTZ und ROHR beobachteten mit der klinischen Remission bei 4 daraufhin untersuchten Fällen ein Wiederauftreten bzw. eine Besserung der Salzsäureproduktion. Ein strenger Parallelismus zwischen der Schwere der Erkrankung und dem Grade der Magen-sekretionsstörung besteht aber nicht. Salzsäure und Pepsinproduktion scheinen parallel zu gehen.

Das Verhalten des CASTLESchen *Prinzips* ist von CASTLE, RHOADS, LAWSON und PAYNE an tropischen Spruefällen studiert worden. In 19 Fällen, in welchen die Autoren den Magensaft auf das Vorhandensein des Intrinsicfaktors untersuchten, konnten sie ihn 15mal nachweisen. Die gleichzeitige Untersuchung der Säureverhältnisse ließ ein Parallelgehen von freier Salzsäure und CASTLESchem Prinzip vermissen.

In einem Fall konnten die Autoren durch Verabreichung des Magensaftes eines Spruekranken an einen Perniciosakranken bei diesem eine Besserung erzielen, wodurch die Bildung des Antiperniciosstoffes bei Spruekranken erwiesen ist. Führt man Spruekranken Leberpräparate per oral zu, so ändert sich der Blutstatus dadurch gar nicht, während die Sprueanämie auf *parenterale Lebertherapie* prompt anspricht. Daraus muß geschlossen werden, daß offenbar bei Spruekranken weniger die Bildung als die Resorption des Antiperniciosafaktors Not leidet.

In den daraufhin untersuchten Fällen hat man im Duodenalsaft Galle, Gallensäure, Trypsin, Diastase und Lipase nachweisen können. Auch in sechs eigenen Beobachtungen habe ich regelmäßig Pankreasenzyme gefunden. Dieser Befund ist theoretisch von großer Bedeutung, insofern er zeigt, daß die Resorptionsstörungen nicht auf verminderter Fermentproduktion und dadurch mangelhaft bedingten Nahrungsaufschluß zustande kommen. *Röntgenologische und rektoskopische* Untersuchungen haben keine charakteristischen Befunde ergeben. Gelegentlich wird das Vorkommen eines Megacolons beobachtet. Die Dilatation des Dickdarms wird in solchen Fällen wahrscheinlich Folge der abnormen Gasblähung sein.

c) Veränderungen des Blutes und Knochenmarks.

Den Veränderungen des Blutes und des Knochenmarks hat man ganz besondere Beachtung geschenkt. Die wesentlichen Erscheinungen sind die einer schweren Anämie, welche bald hyperchromen bald hypochromen Charakter trägt. Der Grad der Anämie schwankt in erheblichen Grenzen. Es sind Werte unter einer Million Blutkörperchen und bis herab zu 13% Hämoglobin beobachtet worden. In einem eigenen einschlägigen Fall schwankten die Werte

während einer 3jährigen Beobachtung trotz verschiedener therapeutischer Maßnahmen zwischen 48 und 65% Hb und 3,3 Millionen und 4,1 Millionen roten Blutkörperchen. Von THAYSSENS Fällen hatten 70% der Fälle wenigstens zeitweilig eine hyperchrome Anämie. Ich sah das gleiche unter 6 Fällen viermal. HOTZ und ROHR haben von 18 Fällen ihrer Tabelle 8mal einen erniedrigten Färbeindex beobachtet, der aber durchaus nicht dauernd vorhanden war. Die *hyperchrome* Form der Anämie zeigt mehr oder weniger ausgesprochen Aniso- und Poikolocytose, gelegentlich Polychromasie und basophile Punktierung, Megalocyten sind selten, Megaloblasten werden stets vermißt. HOTZ und ROHR fanden die Megalocytose in einigen Fällen so ausgesprochen, wie sie es bei der kryptogenetischen Perniciosa nicht beobachtet haben. Sie haben in 3 Fällen auch vereinzelte Megaloblasten gesehen und abgebildet. Gelegentlich werden HOVEL-JOLLY-Körperchen gefunden, die auch wir in einem typischen Fall einheimischer Sprue nachweisen konnten. HOTZ und ROHR beobachteten sie in der Hälfte ihrer Fälle und deuteten sie als Symptom der Milzatrophy.

Die Retikulocytenwerte sind meist wenig über die Norm erhöht.

Im Sternalmark fand ich mehrfach eine gesteigerte Erythropoese und eine Linksverschiebung in der Reihe der Myelocyten.

Die Untersuchungen des Sternalmarks wurden in systematischer Weise bei der einheimischen Sprue von HOTZ und ROHR durchgeführt. Sie fanden in Übereinstimmung mit RHOADS und CASTLE eine prinzipielle Identität der Knochenmarksveränderungen bei Sprue und kryptogenetischer Perniciosa. In der Regel wird die für die Perniciosa typische Megaloblastose gefunden. Auch die Leukopoese ist im Knochenmark verändert durch das Auftreten großer myeloischer Formen und vakuilisierter Metamyelocyten.

d) Stoffwechselstörungen bei der Sprue.

Die entscheidende Veränderung des Stoffwechsels ist in den großen Fettverlusten mit dem Stuhl gegeben. Bis über 70% der Trockensubstanz können aus Fett bestehen. Meist überwiegt der Fettsäureanteil über die Neutralfette und Seifen. Die Ursache für diese großen Fettmengen im Stuhl ist in einer Resorptionsstörung derselben zu sehen. Die von mir inaugurierte Fettbelastung zeigt eine sehr geringe Hyperlipämie. Man hat auch daran gedacht, daß es sich um eine vermehrte Fettexcretion durch die Darmwand handle, Beweise dafür sind aber bisher in überzeugender Form nicht gebracht worden. In engem Zusammenhange mit den starken Fettausscheidungen durch den Darm setzen erhebliche Kalkverluste ein, offenbar durch die Bildung von Kalkseifen.

Als Beispiel eines klassischen Falles einheimischer Sprue gebe ich folgenden, mehrere Jahre an der Leipziger Klinik beobachteten Fall.

Ulrich, Wilhelm, geb. 2. 7. 75. *Diagnose*: Einheimische Sprue. Gewicht: 51,1 kg, Größe 163 cm.

Familienanamnese. Der Vater des Patienten (88 Jahre) lebt noch, ist gesund. Mutter im Alter von 77 Jahren an Altersschwäche gestorben. 4 Geschwister des Patienten leben, sind gesund. 1 Bruder im Krieg gefallen, 3 Geschwister klein gestorben. Frau und 2 Kinder des Patienten leben, gesund.

Eigenanamnese. Als Kind Masern, Diphtherie. 1918 Hornhautgeschwüre beiderseits. 1929 Lungenentzündung. Die jetzige Erkrankung beginnt vor 20 Jahren mit periodischem Eintreten häufiger, dünner und heller Stuhlentleerungen. Der Wechsel der Stuhlbeschaffenheit ist anscheinend unabhängig von der Zusammensetzung der Nahrung. Fieber ist zur Zeit der durchfälligen Stühle nicht aufgetreten, auch schmerzhaftes Darmbewegungen oder Koliken vom Patienten nicht beobachtet.

Seit 2—3 Jahren bemerkt Patient ein allmähliches Anschwellen des Leibes. Da Patient sonst keine Beschwerden hatte, ging er nie zum Arzt. Seit Februar des Jahres 1938 hat Patient über zunehmende Schwäche und Gewichtsabnahme zu klagen.

Wegen eines seit Anfang April 1938 bestehenden Ekzems (Hautschwellung im Gesicht mit Nässen, Übergreifen auf den ganzen Körper) kam Patient am 13. 5. 38 zur Aufnahme

in die Hautklinik. Da angenommen wird, daß die Hauterscheinungen, die sich trotz energischer Therapie nicht besserten, Folge eines inneren Leidens sind, erfolgte die Verlegung in die Medizinische Klinik.

Befund. 1938: 63jähriger Patient in schlechtem Ernährungs- und Kräftezustand. Die Haut des ganzen Körpers ist gerötet und leicht verdickt, mit Knötchen und kleinen Schuppen bedeckt. Stellenweise Nässen. Die Hautveränderungen sind an der Innenseite des Oberschenkels besonders stark. Starke Kachexie, wozu der aufgetriebene Leib im Gegensatz steht. Der ganze Körper ist braun pigmentiert.

Bei erneuter Aufnahme im Jahre 1940 befindet sich der 65jährige Patient im ausreichenden Kräfte- und Ernährungszustand. Der Körper ist immer noch braun pigmentiert, der Leib aufgetrieben mit deutlicher Tympanie (keine Hautveränderungen, geringe Brüchigkeit der Nägel). Rumpel-Leede negativ, keine Zeichen einer hämorrhagischen Diathese.

Kopf. Keine Klopf- oder Druckempfindlichkeit. Nervenaustrittsstellen sind frei. Die augenärztliche Untersuchung ergibt eindeutige Herabsetzung der Adaptation, die ebenso wie die Veränderungen an der Cornea im Sinne einer durchgemachten A-Avitaminose zu bewerten sind. Die Hornhaut ist beiderseits getrübt (Abb. 13), Pupillen reagieren gut auf Licht und Konvergenz. Mundhöhle: Zunge feucht, nicht belegt, keine Geschwüre. Gebiß: Sehr defekt und lückenhaft. Rachen und Tonsillen o. B.

Hals. Keine Struma, keine Drüenschwellung.

Thorax. Beide Brusthälften beteiligen sich gleichmäßig an der Atmung.

Lungen. Grenzen an normaler Stelle, gut verschieblich. Keine Schalldifferenzen. Überall Bläschenatmen, ohne Nebengeräusche.

Herz. Grenzen nicht verbreitert. Töne leise, rein, Aktion regelmäßig. Ekg ohne Besonderheiten, insbesondere keine verlängerte Systolendauer. Blutdruck 120/80.

Abdomen. Bauch meteoristisch stark aufgetrieben. Fluktuation nicht nachweisbar. Leber überragt Rippenbogen um einen Querfinger, ist weich. Milz nicht sicher nachweisbar vergrößert. Keine pathologischen Resistenzen, keine Hernien. In der Leistenbeuge mehrere bis taubengroße, harte Drüenschwellungen.

Extremitäten. Frei beweglich, keine Ödeme.

ZNS: ASR, PSR anfangs nicht, später schwach auslösbar. Keine pathologischen Reflexe.

Sonderuntersuchungen.

1. Juni 1938.

Blutbild: Hb 55%
Erythrocyten 3,04 Mill.
Leukocyten 8900
F.I. 0,91

Ausstrich: Segmentkernige 68%
Stabkernige 4%
Lymphocyten 20%
Eosinophile 2%
Monocyten 3%
Jugendliche 3%

3. August 1938.

Wa.R., MKR. negativ
Calcium 11,6 mg-%

1. Juni 1940.

Hb. 94%
Erythrocyten 4,2 Mill.
Leukocyten 8000
F.I. 1,01

Segmentkernige 68%
Stabkernige 2%
Lymphocyten 28%
Eosinophile 2%
Monocyten keine
Jugendliche keine
Rumpel-Leede Ø

29. Mai 1940.

Calcium 7,8 mg-%

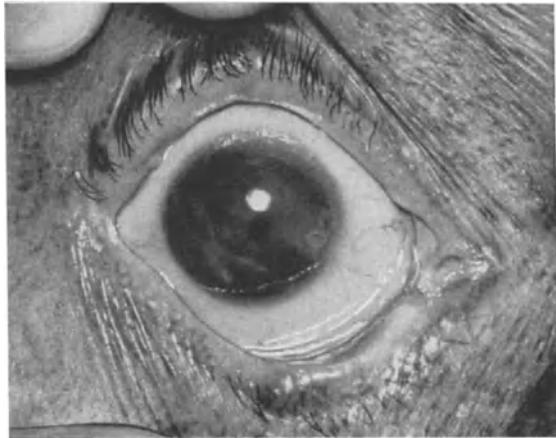


Abb. 13. Patient U. (1940). Hornhautveränderungen als Folge sekundärer A-Avitaminose bei Sprue. (Aufnahme Prof. RAUH.)

17. Juni 1938.

Ges.-Cholesterin 125 mg-%

Blutsenkung 25/40/98 mm nach 2, 4
und 24 Stunden

Blutzucker 104 mg-%

Takata Ø

Blutsenkung 12/22/32 mm nach 2, 4 und
24 Stunden

Takata Ø

Bilirubin 0,66 mg-%

Die Zuckerbelastung mit 60 g Dextrose ergibt als höchsten Wert der Tageskurve
133 mg-%.

e) Die Nahrungsausnutzung bei Spruekranken.

Über die Nahrungsausnutzung bei nichttropischer Sprue habe ich mit HEINRICH langfristige Untersuchungen an 7 Fällen durchgeführt. Dabei wurden sowohl die zugeführten Nahrungsmengen als auch der ausgeschiedene Stuhl chemisch und calorimetrisch bestimmt. Das summarische Ergebnis dieser Untersuchungen ist in Tabelle 36 zusammengefaßt. Es zeigt sich dabei, daß die Nahrungsausnutzung bis auf 60% der Zufuhr absinken kann. Gesonderte Analysen ergeben, daß an der schlechten Ausnutzung vor allem die schlechte Fettresorption die Schuld trägt.

Tabelle 36. Ausnutzung der gesamten Nahrungs-calorien bei Spruekranken nach chemischer und nach Verbrennungsbestimmung (nach BÜRGER und HEINRICH).

Abb.	Fall	Alter	Dauer in Tagen	Ausnutzung	
				nach chemischer Analyse %	nach Verbrennungsbestimmung %
7	Keis. ♀	49	22	60,6	58,8
8	Kug. ♀	45	14	85,8	81,7
	Ulr. ♂	64	13	84,4	81,6
	Schw. ♀	33	20	91,2	90,5
11	Gerl. ♂	50	15	78,1	77,1
	Gerl. ♂		22	76,4	77,9
12	Lcke. ♂	44	22	66,1	65,3

Tabelle 37. Mittelwerte der Fettausnutzung bei Spruekranken (nach BÜRGER und HEINRICH).

Fall	Alter	Dauer in Tagen	Gesamt-fettzufuhr g	Gesamtfett-ausscheidung g	Ausnutzung in %
Kei.	49	22	912	749	15,5
Kug.	45	14	548	202	63,1
Ulr.	64	13	959	390	59,4
Schwa.	73	20	1773	298	83,3
Gerl.	50	37	1332	1001	24,9
Lcke.	44	22	1184	1050	11,1

Die Fettausnutzung sinkt, wie die Tabelle 37 zeigt, bis auf 11,1% der Zufuhr ab. Auch bei zwei weiteren Fällen liegt die Ausnutzung weit unter 50%. Diese Feststellungen stehen in Übereinstimmung mit den Mitteilungen aus der Literatur. HANSEN und VON STAA geben Fettverluste zwischen 10 und 55% an. Sinken die Werte der Fettausnutzung unter 30%, so wird das Problem der mangelhaften Fettausnutzung besonders rätselhaft, denn wir wissen, daß dem Fett zwei Resorptionswege aus dem Darm offen stehen. Der eine geht über die Lymphbahnen in den Ductus thoracicus, der zweite über die Blutgefäße des portalen Stromkreises. WALTHER und FRANK legten bei Hunden Ductus

thoracicus-Fisteln an und fanden nur 60% des Nahrungsfettes in dem Fistelinhalt wieder. Auch nach Unterbindung des Ductus thoracicus oder der Chylusgefäße einer isolierten Darmschlinge wurden erhebliche Mengen Fett durch die Blutgefäße des Darms resorbiert. Eine mikromechanische Verlegung der Lymphgefäße, wie wir sie in zwei unserer Fälle durch eine ausgedehnte Lymphangitis carcinomatosa bzw. tuberculosa der mesenterialen Lymphbahnen bei der Sektion sahen, erklärt die schlechte Fettresorption allein nicht, da normalerweise mindestens 30% des Nahrungsfettes über den Blutweg der Leber zufließen.

Eine mangelnde Fettspaltung ist gleichfalls nach eigenen Untersuchungen für die schlechte Fettresorption nicht verantwortlich zu machen. Denn in unseren Fällen machen durchweg die Fettsäuren und Seifen den größten Anteil des Stuhlfettes aus. In einem unserer Fälle sahen wir 2 $\frac{1}{2}$ Monate vor dem Tode eine negative Fettbilanz auftreten. Es wurden in 22 Tagen 53,8 g Fett mehr ausgeschieden als aufgenommen. Die Quelle des mehr ausgeschiedenen Fettes ist vielleicht in den Lipoiden der Galle zu suchen. Das Problem der mangelnden Fettausnutzung bei Spruekranken ist bis heute noch offen. Sicher ist, daß nicht die mangelnde Fettspaltung und auch nicht die mikromechanische Verlegung der mesenterialen Lymphbahnen dieselbe allein erklären können.

f) Kohlehydratstoffwechsel.

Die Blutzuckerkurve nach Glucosebelastung wurde zuerst von HESS THAYSEN bei einheimischen Spruekranken durchgeführt. Das Wesentliche seiner Ergebnisse ist, daß nach Eingabe von 50—60 g Traubenzucker per os der Nüchternblutzucker nicht wie in der Norm um 75 mg-% ansteigt, sondern eine flache Kurve ergibt. Wir können diese Angaben an unsern Fällen bestätigen. Wird den Kranken die Dextrose intravenös eingespritzt, so läßt sich eine wesentliche Abweichung von der Norm nicht erkennen (HOTZ und ROHR). THAYSEN dagegen hat bei 6 Fällen nach intravenöser Injektion 3mal eine abnorm niedrige und rasch abfallende Kurve gefunden. Ob Resorptionsstörungen oder intermediäre Abweichungen des Kohlehydratstoffwechsels für die flachen Kurven verantwortlich zu machen sind, muß dahingestellt bleiben. Es ist zu bedenken, daß die Sprue einen chronischen Hungerzustand hervorruft, bei welchem die Glykogendepots weitgehend entleert werden. Der Körper des Spruekranken wird das resorbierte Kohlehydrat gieriger und schneller aufnehmen als ein Normaler. So ist auch die hohe Insulinempfindlichkeit der Spruekranken gegenüber den Normalen zu verstehen. Daß auf Adrenalin wenig Zucker ausgeschüttet wird, beruht meines Erachtens ebenfalls auf einer schlechten Füllung der Glykogendepots. Es ist unnötig, hier kompliziertere Annahmen zu machen.

Die Ausnutzung der Kohlehydrate ist nach eigenen Untersuchungen und denen der Literatur normal. In einzelnen Fällen wurden besonders hohe Ausnutzungszahlen für die Kohlehydrate gefunden. Sie lassen daran denken, daß geringe Mengen nichtresorbierter Kohlehydrate im Darm infolge der Umstellung auf eine acidophile Darmflora einer intraenteralen Vergärung unterlegen sind.

g) Der Eiweißstoffwechsel bei Spruekranken.

Über den Eiweißstoffwechsel bei der Sprue liegen nur spärliche systematische Untersuchungen vor. Wir haben bei allen unseren Kranken während der ganzen Dauer der Beobachtung Stickstoffbestimmungen in Nahrung, Kot und Harn durchgeführt und kamen dabei zu folgendem Resultat: Je größer die Eiweißzufuhr ist, um so leichter gelingt es *positive Stickstoffbilanzen* zu erzielen. Je geringer die tägliche Stickstoffzufuhr ist, um so leichter kommt es zu *negativen Stickstoffbilanzen*, auch dann, wenn die Stickstoffzufuhr noch weit über dem

sog. Stickstoffminimum liegt. Die Stickstoffverluste mit dem Faeces sind weitgehend von der N-Zufuhr unabhängig, dagegen abhängig von der Größe der Stuhlmengen. Werte von 4 g Stuhlstickstoff pro Tag werden nur dann überschritten, wenn die täglichen Stuhlmengen 500 g erreichen und übersteigen. Den großen Stuhlmengen ist immer reichlicheres Darmsekret (Galle, Darm- und Pankreassaft) beigemischt. Auch kann der im intermediären Stoffwechsel freiwerdende Stickstoff, welcher unter normalen Verhältnissen durch den Urin ausgeschieden wird, bei starker Schleimabsonderung durch den Darm mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Soviel scheint uns nach unseren Untersuchungen sicher zu sein: Die Eiweißresorption ist selbst bei Schwespruekranken und bei reichlicher Eiweißzufuhr nur wenig oder *gar nicht* gestört. Die Stickstoffbilanzen sind bei unseren Spruekranken, solange eine ausreichende Nahrungszufuhr überhaupt noch möglich war, *positiv*.

Tabelle 38. Kotstickstoff unter eiweißreicher Kost bei Spruekranken.

Name	Dauer der Periode in Tagen	N-Zufuhr pro Tag in g	Kot-N-Ausscheidung pro Tag in g	Kot-N-Ausscheidung pro Tag in % der N-Zufuhr
Keis. ♀	8	12,7	4,4	34,6
Kug. ♀	5	12,7	1,1	8,6
Ulr. ♂	4	25,7	4,0	15,5
Schwa. ♀	6	23,6	2,3	9,7
Gerl. ♂	5	28,4	2,2	7,7
Lcke. ♂	7	28,3	7,5	26,5

Die Tabelle 38 zeigt, daß bei eiweißreicher Kost unsere Spruefälle in einzelnen Perioden Stuhlstickstoffmengen ausscheiden, die weit über der Norm liegen. Die prozentischen Verluste bei unseren Kranken stiegen bis zu 34,6% der Zufuhr, und zwar wurden die größten Stuhl-N-Mengen immer dann gefunden, wenn auch besonders große Stuhlmengen abgesetzt wurden. Die Stuhlstickstoffverluste sind also nicht Folgen gestörter Stickstoffresorption sondern die Folge der Ausscheidung größerer Mengen von Darmsekret (Galle, Darm, Pankreassaft, Darmschleim).

h) Der Grundumsatz bei Spruekranken.

Der Grundumsatz bei Spruekranken zeigt kein einheitliches Verhalten. THAYSEN und HOTZ und ROHR finden ihn in der Hälfte der Fälle erhöht, in den übrigen Fällen normal oder leicht erniedrigt. Die erhöhten Werte schwanken zwischen +20% und +74,9% der Norm. In meinen eigenen Beobachtungen verhielt sich *der Grundumsatz* wie folgt:

Tabelle 39.

Fall	Alter Jahre	Gewicht kg	Größe cm	Soll	Ist	Abweichung %
Keis. ♀	49	36	171	1222	1262	+ 3,3
Kug. ♀	45	32	142	1171	1182	+ 0,9
Ulr. ♂	62	51,1	163	1166	1368	+ 17,4
Schwa. ♀	33	44,8	160	1243	1475	+ 18,6
Gerl. ♂	50	57,3	170	1385	1485	+ 7,2

Die Ursachen für die sehr auffallende Erscheinung der gelegentlichen Grundumsatzsteigerung sind bisher nicht geklärt. Anzeichen für einen Hyperthyreo-

dismus liegen nicht vor. Eines muß aber fraglos mehr beachtet werden, als das bisher geschehen ist. Das ist die Verschiebung der großen Körpergewichtskonstanten bei der Sprue. Ich meine das Verhältnis von Gewichtsanteilen des Knochensystems, der Muskulatur und des Fettes. Der Vergleich mit den BENEDICT-Werten geschieht gewissermaßen zu unrecht. Die Werte von BENEDICT sind an wohlproportionierten gesunden Menschen gewonnen. Bei den Spruekranken ist das Fettpolster weitgehend geschwunden, was eine *relative* Vermehrung an Muskulatur bedeutet, in welcher die Verbrennungen vorzugsweise vor sich gehen. In einem unserer Fälle sind am 18. 6. 38 1368 Calorien bestimmt worden bei einem Körpergewicht von 51,1 kg. Am 1. 9. 38 nach einer Körpergewichtszunahme von $4\frac{1}{2}$ kg liegt der Grundumsatz um nur 100 Calorien niedriger, hat aber den jetzt zu fordernden Sollumsatz fast vollständig erreicht. Eine ähnliche Beobachtung läßt sich auch aus der Tabelle von HOTZ und ROHR ablesen, hier haben wenigstens 2 von den Fällen mit erheblicher Steigerung des Umsatzes bei der Besserung des Zustandes einen weniger gesteigerten Umsatz erkennen lassen. Die Verhältnisse des verschiedenen Anteils des Fettes, der Muskulatur und des Knochensystems am Gesamtkörpergewicht müßten bei sogenannten Umsatzsteigerungen gegenüber der Norm mehr Berücksichtigung finden als bisher. Diese Überlegungen können aber eine Erhöhung des Umsatzes auf +70%, wie HOTZ und ROHR angeben, nicht vollständig erklären. Fraglos werden in vielen Fällen, in denen es im Darm zu starken Gärungen kommt, sekundäre Entzündungen der Schleimhaut Platz greifen, die nun ihrerseits wie alle entzündlichen Vorgänge steigend auf den Umsatz einwirken können.

i) Die Hypocalcämie.

Der Calciumspiegel des Serums ist in der Regel gesenkt. Es werden aber auch normale und leicht erhöhte Werte gefunden. Von 13 daraufhin untersuchten Fällen von HOTZ und ROHR lag der Wert 12mal dauernd oder zeitweise unter 10 mg-%. HANSEN und v. STAA geben Werte zwischen 6 und 9 mg-% bis herunter zu 3,1 mg-% an. Wir selbst fanden bei 6 Fällen als niedrigste Werte folgende: 5,2 mg-% Fall Lcke., 5,5 mg-% Fall Gerl., 6,3 mg-% Fall Keis., 7,4 mg-% Fall Kug., 7,8 mg-% Fall Ulr., 9,1 mg-% Fall Schwa. Während der Gesunde bei etwa 1 g Calciumzufuhr sein Calciumgleichgewicht zu halten imstande ist, verliert der Spruekranke größere Mengen Calcium durch die Faeces. Es besteht bei ihm, besonders in den Perioden großer Stuhlmengen, eine negative Calciumbilanz (LINDER und HARRIS, STARR und GARDNER). Werden größere Mengen Calcium zugeführt, so kommt Calcium auch reichlich zur Resorption und die Bilanz wird positiv. Die negative Calciumbilanz in den schlechten Perioden ist also nicht die Folge mangelnden Resorptionsvermögens durch die Darmwand, sondern wahrscheinlich die Folge der Bindung des Calciums an die Fettsäuren, wodurch indirekt die Resorption verhindert wird. In einem unserer Fälle (Fall 3) genügte die perorale Zufuhr von Kalk oder AT 10 oder Nebenschilddrüsenextrakt nicht, um schwere tetanische Krämpfe zu vermeiden. Wir mußten dem Kranken täglich 2mal 20 ccm einer 10%igen Calciumlösung injizieren, um das Auftreten von Krämpfen zu verhindern. Wurden nur einige Kubikzentimeter dieses Kalkpräparates weniger eingespritzt, so traten die tetanischen Symptome sofort wieder auf.

k) Phosphorgehalt des Serums.

Während der normale Phosphorgehalt des Serums mit 3,5—4,5 mg-% angegeben wird, soll er bei einheimischer Sprue bis auf 2—3 mg-% absinken. Phosphorbilanzversuche haben bisher keine eindeutigen Ergebnisse gebracht.

l) Die avitaminotischen Symptome der Sprue.

Die schwere Fettresorptionsstörung der Sprue führt naturgemäß auch zu einer Erschwerung der in Fetten löslichen Vitamine A und D. Wir haben in einem einschlägigen Fall (3) Hornhautveränderungen und eine Herabsetzung der Adaptation gefunden, wie sie für die A-Avitaminose charakteristisch sind. Das Fehlen oder die mangelhafte Resorption des Vitamin D führt zu weiteren Störungen, die sich vor allem am Knochensystem abspielen.

Ein nicht ganz seltener Befund ist die *Osteoporose*. Unter den von den Autoren gesammelten 58 Fällen, welche daraufhin untersucht wurden, zeigten 19 porotische Veränderungen am Knochensystem. Unter 6 eigenen Fällen konnte 3mal eine deutliche, in einem Falle eine ausgedehnte Entkalkung der Knochen festgestellt werden. HANSEN und v. STAA haben einmal osteomalacische Knochenveränderungen gesehen. Ich glaube, daß für die Knochenveränderungen neben der mangelnden Kalkresorption vor allem auch die Störung des Vitamin D-Stoffwechsels verantwortlich zu machen ist.

Auch im Haushalt der übrigen Vitamine sind Störungen gesucht und gefunden worden. Besonders interessiert hat man sich für das Vitamin C-Defizit. Die Fragen des Vitamin C-Haushalts sind noch zu wenig geklärt und die Methoden seines Nachweises zu unsicher, um hier Entscheidendes sagen zu können. HOTZ und ROHR haben in 3 Fällen ein Defizit an Vitamin C nachgewiesen. Auch in einem eigenen Fall konnte ein Vitamin C-Defizit wahrscheinlich gemacht werden. Der Vitamin C-Mangel hat aus zwei Gründen eine besondere Bedeutung. Der erste ist das Vorkommen hämorrhagischer Diathesen und skorbutähnlicher Zustände bei der Sprue, wie auch wir sie in Gestalt von punktförmigen Blutungen an Unterarm und Rücken sowie zeitweise in Gestalt flächenhafter Blutungen am Oberschenkel an zwei Fällen beobachten konnten. Der zweite Grund sind die abnormen braunen Pigmentierungen, welche mit dem Vitamin C-Mangel in Beziehung gebracht werden können. MORAWITZ hat wohl als erster auf die pathologische Hautpigmentierung und ihre Beziehung zum Vitamin C hingewiesen. In der Tat gelingt es, durch ausgiebige Ascorbinsäurebehandlung die braunen Pigmentierungen zum Rückgang zu bringen (SCHRÖDER und EINHAUSER).

Wieweit Störungen der *inneren Sekretion* bei der einheimischen Sprue vorliegen, ist bisher nicht geklärt. Bei den innigen Beziehungen zwischen Vitamin C-Haushalt und Nebennieren, bei dem Vorliegen von Haut- und Schleimhautpigmentierungen, Störungen des Kohlehydratstoffwechsels, Adynamie und Hypertonie ist ein solcher Gedankengang naheliegend. Die pathologische Anatomie hat aber für die Annahme von Störungen an den endokrinen Organen bisher keinen histologischen Nachweis führen können.

m) Neurologische Störungen bei der Sprue.

Die bei der Sprue gefundenen neurologischen Störungen ähneln den bei der perniziösen Anämie gefundenen. Auch bei der Sprue handelt es sich wie bei der BIERMERSchen Anämie um eine funikuläre Myelose. Die von den Patienten geklagten Beschwerden sind denen bei der perniziösen Anämie gleich. Die Kranken klagten über Brennen, Kribbeln, Ameisenlaufen in den Extremitäten. In andern Fällen wird wieder über taubes Gefühl geklagt. Auch Reflexanomalien werden beschrieben. In einer unserer 6 Beobachtungen waren die Patellar- und Achillessehnenreflexe nicht auslösbar. HOTZ und ROHR beschreiben in 3 Fällen das vollständige Fehlen der Bauchdeckenreflexe, welche bei Besserung des Leidens wieder auftraten. Die tetanischen Symptome, das Auftreten des TROUSSEAU- und CHVOSTEKschen Phänomens sind sekundäre Störungen und als Folge des Calciummangels aufzufassen. Wir beobachteten sie in ausgeprägter

Weise bei 2 Fällen, welche gleichzeitig sehr niedrige Calciumwerte (6,3 und 5,1 mg-%) aufwiesen.

n) Pathologische Anatomie bei Spruekranken.

Die pathologisch-anatomischen Befunde bei Spruekranken haben unsere Einsicht in das Wesen des Leidens wenig gefördert. Es ist verständlich, daß bei dem Dominieren der Darmsymptome der Intestinaltrakt besonders sorgfältig untersucht wurde. Häufig werden Dünndarmulcera beschrieben. Auch in unserem 3. Falle sind solche gefunden worden. Es zeigte sich bei ihm eine ulceröse Enteritis, eine chronische Gastritis und eine geringe peptische Oesophagitis, daneben eine chronische Entzündung der Mesenterialdrüsen. Die histologische Untersuchung eines Darmgeschwürs zeigte nach der Untersuchung von HUECK ein unspezifisches Ulcus mit Lymphocytenwall ohne Granulocyten. THAYSEN faßt alle diese Darmveränderungen als uncharakteristisch auf und kommt zu der Ansicht, daß sie sekundär entstanden seien. Die Befunde an den inneren Organen entsprechen denen bei schwerer Kachexie.

CASTLE hat mit seinen Mitarbeitern degenerative Prozesse an den Rückenmarkssträngen bei trophischer Sprue gefunden. WOLTMAN und HECK haben in 11 von 29 Fällen tropischer Sprue organische Nervenveränderungen gefunden.

II. Qualitativ unzureichende Ernährung.

Eine Nahrung, welche an Eiweiß, Kohlehydraten und Fetten calorisch ausreichend ist, also eine *quantitativ* zureichende Ernährung möglich macht, die ferner auch genügend Mineralstoffe enthält, um den Aufbau und Betrieb des Organismus in Gang zu halten, führt doch über kurz oder lang zu Wachstumsstillstand, Krankheit und Tod, wenn ihr nicht bestimmte akzessorische Nährstoffe beigemischt sind. Krankheiten, welche aus dem Mangel solcher akzessorischer Nährstoffe sich herleiten, nennt man *Insuffizienzkrankheiten* oder *Avitaminosen*. Schon LIEBIG stieß bei seinen Versuchen mit künstlichen Nahrungsgemischen und synthetischen Nahrungsstoffen auf Schwierigkeiten, die auf den Mangel von akzessorischen Nährstoffen zurückzuführen waren. Die Arbeiten von HOPKINS haben den ersten Anstoß gegeben für die experimentelle Begründung einer Lehre von den akzessorischen Nährstoffen. In Deutschland ist es vor allem das Straßburger Laboratorium HOFMEISTERS gewesen, das die Bedeutung dieser zusätzlichen Nährstoffe in ihrem vollen Umfange erfaßte. Der geniale Weitblick HOFMEISTERS hat die Bedeutung dieser Stoffe bereits vor 30 Jahren gesehen und eine Reihe von Arbeiten angeregt, die dem Ausbau der Lehre von den akzessorischen Nährstoffen die Grundlagen gegeben hat. Er ließ durch STEPP Mäuse mit einem Milchbrot ernähren, das mit einem Alkoholäthergemisch extrahiert war. Die Tiere starben sämtlich nach 3—4 Wochen. Wurde der Alkoholätherextrakt dem extrahierten Brot wieder zugesetzt, so blieben die Tiere am Leben. STEPP, der diese Versuche auf Anregung HOFMEISTERS durchführte, konnte sich überzeugen, daß mit dem Alkoholäthergemisch nicht bloß Lipide und Fette, sondern auch andere unbekannte lebenswichtige Stoffe ausgezogen sein mußten. HOPKINS fütterte junge wachsende Ratten mit reinsten Nährstoffen, die Tiere wuchsen bald nicht mehr weiter. Wurden dem Nährstoffgemisch aber 2 ccm frische Milch zugesetzt, so entwickeln sich diese ungestört. HOFMEISTER hat die langjährigen Erfahrungen seines Laboratoriums im Jahre 1918 in einer grundlegenden Studie über „qualitativ unzureichende Ernährung“ zusammengefaßt. Er unterscheidet unter den

Nährstoffen 2 große Gruppen: Die streng *exogenen* und die streng *endogenen*. Als streng exogene Nahrungsstoffe sind folgende anzusehen:

1. Sämtliche konstant vorkommenden anorganischen Bestandteile des Säugetieres.

2. Die schwefelhaltigen Gruppen der Eiweißkörper (Cystin und Methionin-Gruppe).

3. Die karbozyklischen Bausteine der Eiweißkörper (Tyrosin, Phenylalanin und Tryptophan).

4. Carotin und Lutein (Lipochrome).

5. Die akzessorischen Nährstoffe im engeren Sinne.

Als streng *endogene* Körper müssen alle *artspezifischen* Substanzen angesprochen werden, die in der Nahrung — die Muttermilch vielleicht ausgenommen — fehlen. Die streng endogenen Bausteine des Organismus umfassen das Eiweiß, das jeder Art charakteristisch ist. Bestimmte Gallensäuren und einige Farbstoffe, die durch enterale Zufuhr nicht ergänzt werden können.

Eine Kost, die calorisch ausreichend ist, der aber eine oder mehrere der streng exogenen Nährstoffe, zu deren Aufbau der Organismus schlechthin unfähig ist, fehlen, ist *qualitativ* unzureichend. Der dauernde Mangel streng exogener Nährstoffe in der Kost führt früher oder später mit absoluter Sicherheit zu schweren Gesundheitsstörungen und — wenn keine Änderung des Kostregimes eintritt — zum Tode. Wie bald und in welchem Maße der Mangel streng exogener Nährstoffe zu Störungen führt, hängt von folgenden Bedingungen ab:

1. wie groß der Minimalbedarf an diesem Stoff ist und wie groß der unvermeidliche Verlust durch Excretion;

2. wie groß der Vorrat an diesem Stoff ist;

3. wie wichtig die Funktionen sind, für deren Ablauf er unentbehrlich ist.

Der Bedarf des Organismus an den akzessorischen Nährstoffen ist demnach keine feststehende Größe. Junge noch wachsende Individuen verlangen davon mehr als ausgewachsene. Die Frage nach dem Minimum dieser lebenswichtigen Substanzen wird dadurch noch verwickelter, daß ein überreichliches Angebot der *einen* auch eine erhöhte Zufuhr *anderer* verlangt. Auch die relative Zusammensetzung der Nahrung bezüglich ihres Gehaltes an Eiweiß, Fett und Kohlehydraten soll den Bedarf an akzessorischen Nährstoffen beeinflussen. Der nichts präjudizierende Ausdruck akzessorische Nährstoffe ist von FUNK durch die chemisch unzutreffende Bezeichnung *Vitamine* ersetzt worden. Die aus dem Fehlen der Vitamine sich herleitenden Krankheitszustände werden dementsprechend als *Avitaminosen* bezeichnet.

Die akzessorischen Nährstoffe werden nach unserem gegenwärtigen Wissen als Hormone der Pflanzenwelt aufgefaßt. Der Tierkörper ist nicht in der Lage, dieselben zu bilden. Sie werden ihm mit der pflanzlichen Kost oder in tierischen Nahrungsmitteln zugeführt. Ein Mangel an diesen lebenswichtigen Vitaminen kann nicht nur durch ungenügende Zufuhr bedingt werden, sondern auch durch Störungen der Resorption. Vielleicht kann auch eine vorzeitige bakterielle Zerstörung im Magen-Darmkanal bei an sich genügender Zufuhr zu Insuffizienzerscheinungen führen, zu Krankheitsbildern, die man als *Hypovitaminosen* oder *Avitaminosen* bezeichnet. Die Aufgaben, welche ihm im einzelnen im Betriebe des Organismus zufallen, sind noch nicht im entferntesten zu übersehen. Wir können sie in einem gewissen Umfange aus den Erscheinungen erschließen, welche ihr Fehlen bei Mensch und Tier bedingen. Fraglos gibt es enge Wechselbeziehungen zwischen den Organen mit innerer Sekretion und den Vitaminen. Eine qualitativ unzureichende Ernährung führt sehr schnell zu Beeinträchtigung der Sexualfunktion. Wir sind überzeugt, daß neben den bekannten akzessorischen Nährstoffen noch eine große Reihe unbekannter existieren, welche

für die Heilung von Wunden und Geschwüren und Entzündungszuständen eine entscheidende Bedeutung haben. Ich habe sie unter dem Begriff der *antiphlogistischen* Prinzipien der Nahrung zusammengefaßt. Vielleicht findet sich unter diesen antiphlogistischen Wirkstoffen das von v. SZENT-GYÖRGYI gefundene Vitamin P und das Vitamin K. Von den oben aufgeführten streng exogenen Nährstoffen werden die Eiweißbausteine später zusammenfassend besprochen. Die Bedeutung der Mineralien wurden S. 679 erörtert. Das von HOFMEISTER als Sondergruppe aufgeführte Carotin und Lutein ist, wie wir heute wissen, die Muttersubstanz des Vitamin A. Die akzessorischen Nährstoffe sind in untenstehender Tabelle 40 nach STEPP, KÜHNAU und SCHRÖDER zusammengefaßt. Sie lassen sich in fettlösliche Vitamine oder Lipovitamine und in wasserlösliche Vitamine gruppieren. Für die fettlöslichen Vitamine ist von Bedeutung, daß sie nur da, wo Fette in der Nahrung zur Verfügung stehen, zur Resorption gebracht werden können. Alle Krankheiten oder pathophysiologischen Bedingungen, welche die Fettresorption beeinträchtigen, führen automatisch auch zu einer verminderten Aufnahme von Lipovitaminen. So scheint es mir verständlich, daß z. B. bei der Sprue infolge der gestörten Fettresorption sich bald die Folgen des Vitamin D-Mangels in Gestalt der Hypocalcämie und Tetanie einstellen. Beim Ikterus macht sich der Mangel an Vitamin K in Gestalt erhöhter Blutungsneigung geltend.

Tabelle 40. Übersicht über die bisher bekannten Vitamine (nach STEPP, KÜHNAU und SCHRÖDER).

Buchstabenbezeichnung des Vitamins	Chemischer Trivialname des Vitamins	Bezeichnung des Vitamins nach der Funktion	Bemerkungen
<i>I. Fettlösliche Vitamine.</i>			
Vitamin A*	Axerophthol	Antixerophthalmisches Vitamin, antiinfektiöses Vitamin, Epithelschutzvitamin	Kommt in der Natur in mehreren Formen vor
Vitamin D*	Calciferol	Antirachitisches Vitamin	Desgl.
Vitamin E*	Tokopherol	Antisterilitätsvitamin	„
Vitamin K*		Antihämorrhagisches Vitamin	Für Vögel unentbehrlich, wahrscheinlich auch für Säuger und Mensch von Bedeutung
—		Fettlösliches Wachstumsvitamin (COWARD-KEY-MORGAN)	Für die Ratte unentbehrlich
<i>II. Wasserlösliche Vitamine.</i>			
Vitamin B ₁ *	Aneurin, Thiamin	Antineuritisches Vitamin	
Vitamin B ₂ *		Wirkstoffkomplex, bestehend aus folgenden Teilfaktoren:	
1. —	Lactoflavin, Riboflavin	Thermostabiler Wachstumsfaktor	
2. —	Nicotinsäure	Pellagraschutzstoff des Menschen, Anti-blacktonguefaktor	

* In Amerika wird häufig das Vitamin B₁ als Vitamin B schlechthin, das Vitamin B₂ als Vitamin G bezeichnet. Vitamin F nennen EVANS (1928) und ONCKEN (1935) ein Gemisch lebenswichtiger, im Körper nicht synthetisierbarer, hochungesättigter Fettsäuren, deren Fehlen in der Kost bei Ratten Hautnekrosen, Sterilität und Urämie herbeiführt.

Tabelle 40. (Fortsetzung.)

Buchstabenbezeichnung des Vitamins	Chemischer Trivialname des Vitamins	Bezeichnung des Vitamins nach der Funktion	Bemerkungen
3. Vitamin B ₆	Adermin	Pellagraschutzstoff der Ratte, Antiakrodyniefaktor, Eluatfaktor, Faktor I	Für Ratte, Schwein, Hund unentbehrlich, vielleicht auch für den Menschen bedeutsam
4. —	Hämogen	Antianämisches Vitamin, extrinsic factor (CASTLE)	
5. —	Uropterin	Rattensprue- und ziegenmilchanämieverhütendes Vitamin (TSCHESCHE-WOLF)	Bedeutung für den Menschen noch nicht geklärt
6. —	Cozymase	Wachstumsfaktor der Ratte (v. EULER)	
7. Faktor W		Wachstumsfaktor der Ratte (FROST-ELVEHJEM)	
8. —		Hühnerpellagraverhütendes Vitamin, Filtratfaktor, Faktor 2 (LEPKOVSKY-JUKES)	Auch für Säuger (Schwein) unentbehrlich
9. —		Aleukieverhütender Faktor, Reifungsfaktor	Wahrscheinlich auch für den Menschen wichtig
10. —		Tropenanämieverhütender Faktor (WILLS-EVANS)	
11. —		Sichelzellenanämieverhütender Faktor (HOGAN-RICHARDSON-JOHNSON)	Für die Taube unentbehrlich
12. —		Ergrauungsverhütender Faktor (anti-grey-hair-factor, MOGAN-COOK-DAVISON)	Für die Ratte unentbehrlich
Vitamin B ₃		Thermolabiler Wachstumsfaktor (WILLIAMS-WATERMAN)	Für die Taube unentbehrlich
Vitamin B ₄		Antiparalytischer Faktor (READER, KEENAN-CLINE)	Für Vögel, vielleicht auch für die Ratte unentbehrlich
Vitamin B ₅		Thermostabiler Wachstumsfaktor (CARTER-KINNERSLEY-PETERS)	Für die Ratte unentbehrlich
Vitamin B ₇		Enterales Vitamin (CENTANNI-MONTEVECCHI)	Nicht einheitlich
Vitamin C*	Askorbinsäure	Antiskorbutisches Vitamin	
Vitamin H*		Hautfaktor, antiseborrhoisches Vitamin (GYÖRGY), eiweißgiftender Faktor, anti-egg-white-injury-factor (GYÖRGY, PARSONS-LEASE-KELLY)	Bedeutung für den Menschen nicht völlig geklärt
Vitamin J		Antipneumonisches Vitamin (v. EULER)	Für die Ratte unentbehrlich
Vitamin L		Laktationsfaktor (NAKAHARA)	
Vitamin P*	Citrin	Permeabilitätsvitamin (v. SZENT-GYÖRGY)	Anscheinend für den Menschen unentbehrlich

* Siehe Fußnote auf der vorhergehenden Seite.

1. Störungen durch Vitamin A-Mangel.

Über das Vorkommen des Vitamin A in unsern Nahrungsmitteln unterrichtet die Abb. 14 nach DILLER. Sie läßt unschwer erkennen, daß das Vitamin A in unserer Nahrung sehr ungleich verteilt ist. An erster Stelle steht die Butter, welche 20000 γ Carotin pro 100 g, während die Milch nur 800 γ Carotin enthält.

An zweiter Stelle stehen die Karotten und der Spinat. Schließlich ist das Eigelb noch als carotinreiches Nahrungsmittel zu erwähnen. Die Carotine sind im Pflanzenreich die gelben Begleiter des Chlorophylls. Diese in Karotten und Tomaten und anderen Nährpflanzen vorkommenden Farbstoffe wurden durch die Arbeiten von WILLSTÄTTER als Kohlenwasserstoffe erkannt. Das Eidotterlipochrom ist $C_{40}H_{56}O_2$ und der gelbe Farbstoff des Corpus luteum wurde von WILLSTÄTTER und ESCHER als Lutein bezeichnet ($C_{40}H_{56}$). WILLSTÄTTER und ESCHER gewannen aus 6000 Eiern im ganzen 4 g Lutein. Bei sehr reichlicher Zufuhr von Carotinen kommt es zu einer allgemeinen Gelbfärbung des Organismus, wie ich mit REINHART am Menschen schon 1918 zeigen konnte.

Die chemische Aufklärung des Vitamin A verdanken wir den Arbeiten von P. KARRER, von EULER, KUHN und BROCKMANN. Nach diesen Arbeiten ist

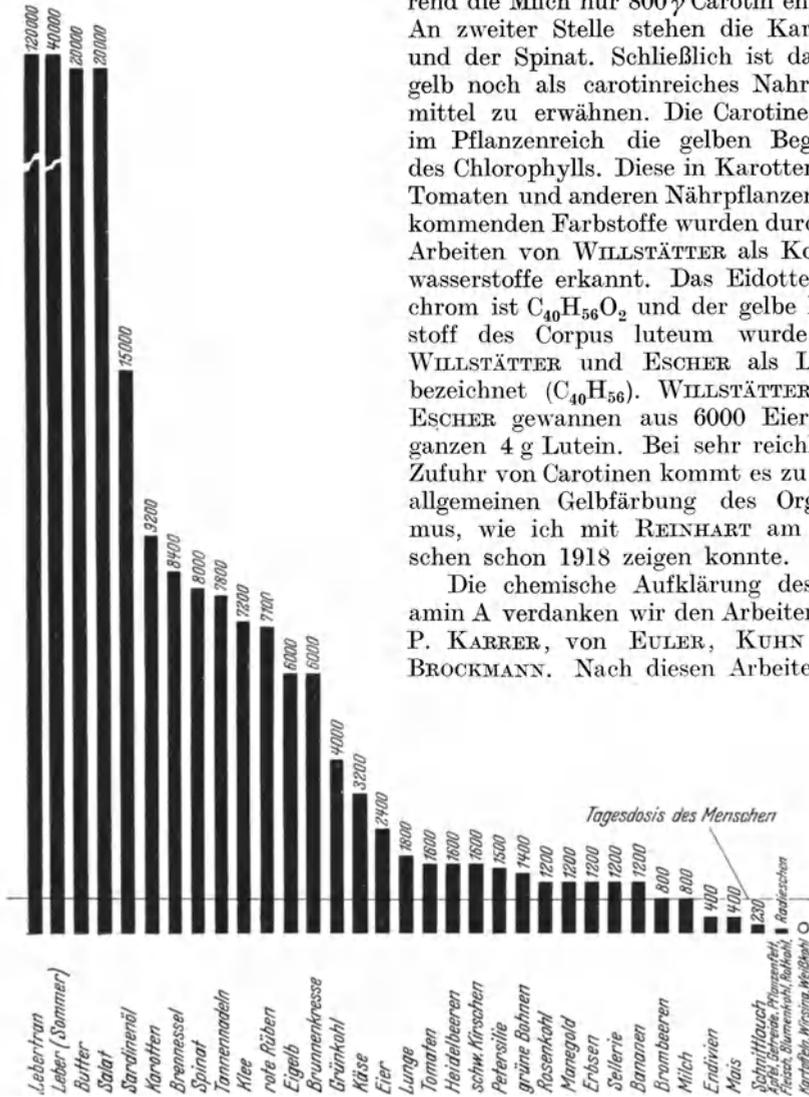


Abb. 14. Vitamin A-Gehalt der Nahrungsmittel in γ -% nach DILLER.

das Vitamin A ein primärer Alkohol $C_{20}H_{29} \cdot OH$. Die Vorstufen des Vitamin A sind die Carotine. Die Umwandlung der Carotine, die man auch als Provitamine bezeichnet, soll in der Leber mit Hilfe eines Ferments der *Carotinase* vor sich gehen.

epithel besonders ausgesprochen, wobei zuerst atrophische und degenerative Prozesse, später offenbar infolge infektiöser Einflüsse hypertrophische Prozesse auftreten (s. Abb. 15, 16, 17).



Abb. 15.



Abb. 16.



Abb. 17.

Abb. 15, 16, 17. Geschwürsartige Veränderungen im Vormagen von Vitamin-A-frei ernährten Ratten (nach MOLL, DOMAGK und LAQUER).

Solche Epithelschädigungen sind nicht nur bei Ratten, sondern auch bei anderen Tieren, Meerschweinchen, Affen, Hühnern und Mäusen, beschrieben

worden. Sie erklären die verminderte Widerstandsfähigkeit gegen Infektionen. DRUMMOND hat auf das häufige Auftreten von Lungenerkrankungen, SHERMAN und STORMS, GREEN und MELLANBY auf die häufigen Abscesse an der Zungensbasis und Ansammlungen von Eiter in den Zungendrüsen und im Mittelohr hingewiesen.

b) Überdosierung von Vitamin A.

Werden Mäusen peroral Tagesdosen von 0,2 ccm Vogan einverleibt, so kommt es nach den Untersuchungen von MOLL, DOMAGK und LAQUER zu einer elektiven Verfettung der KUPFFERSchen Sternzellen in der Leber (s. Abb. 18). Bei Ratten wurde in den Pulpazellen der Milz, den Capillarendothelien der Glomeruli sowie in den Endothelien zwischen den Harnkanälchen eine solche elektive Verfettung gefunden. Die toxisch wirkenden Dosen sind bei den verschiedenen Tieren sehr wechselnd.

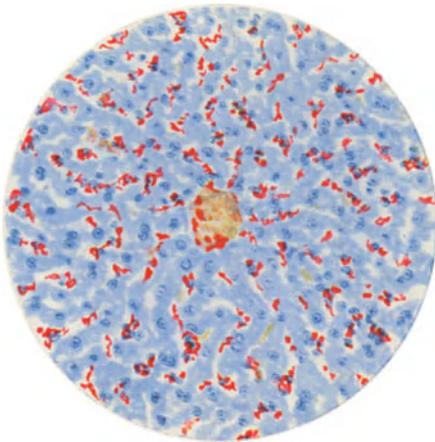


Abb. 18. Leber: Elektive Verfettung der KUPFFERSchen Sternzellen und Endothelien in der Leber einer Ratte, die in 1 ccm Öl täglich 40000 E Vitamin A per os erhielt und zwar 8 Tage lang.

Beim Menschen läßt sich durch überreichliche Zufuhr von grünen Gemüsen leicht eine Hypercarotinämie und eine Gelbfärbung der Haut — eine Xanthosis — erzielen. BÜRGER und REINHART haben zuerst darauf hingewiesen, daß auch die Xanthosis diabetica alimentären Ursprungs ist. Im Gegensatz zu UMBER, der degenerative Vorgänge im intermediären Zellstoffwechsel des schweren Diabetikers, die zur Lipoidämie führen, als Ursache für die Xanthosis anspricht. UMBER meint, daß je erheblicher diese intermediären regressiven Prozesse seien, um so stärker sei auch die Xanthosis. BÜRGER und REINHART haben im Jahre 1918 ihre Diabetiker mit sehr großen Mengen von

grünem Gemüse (im Mittel 1,5—2 kg Grünkohl und Spinat) ernährt. Unter diesem Kostregime entstand unter ihren Augen bei anfänglich nicht xanthotischen Diabetikern eine allgemeine zunehmende Gelbfärbung der Haut. Gleichzeitig durchgeführte Bestimmungen des Serumfarbstoffgehalts ergaben eine entsprechende Zunahme der Luteine. Unter Aufgabe der einseitigen Gemüsekost verschwanden die alimentäre Hypercarotinämie und die Xanthosis. Gleichzeitige Bestimmungen des Serumcholesterins zeigten, daß Fälle mit Hypercholesterinämie leichter die Xanthosis bekamen als solche mit normalen Werten für den Serumlipoidgehalt. Ein strenger Parallelismus zwischen Serumcholesterin und Serumcarotin bestand nicht. Beziehungen zwischen Vitamin A und Fettstoffwechsel sind später öfter gesucht worden. JUSATZ hat nach reichlicher Voganfütterung an Kaninchen Hyperlipämie und Hypercholesterinämie beschrieben. WENDT hat diese Beobachtung bestätigt. An Hunden ist es ihm allerdings nicht gelungen nach Fütterung von täglich 3 ccm Vogan eine gesetzmäßige Vermehrung der Serumlipoide zu erzwingen, trotzdem der Vitamin A-Spiegel sich auf das 10fache der Norm erhöht hatte. In Versuchen am Menschen mit täglich 3mal 20 Tropfen Vogan fand WENDT kein einheitliches Verhalten der Serumlipoide. Die Beziehungen zwischen Vitamin A und Fettstoffwechsel bedürfen noch weiterer Klärung.

c) Folgen experimenteller Vitamin-A-freier Ernährung beim Menschen.

In systematischen Versuchen hat K. H. WAGNER an 10 gesunden Männern, welche sich freiwillig hierzu bereit erklärten, mehrere Monate hindurch eine Vitamin-A-freie Ernährung durchgeführt. Die einzelnen die Vitamin-A-freie Kost zusammensetzenden Nahrungsmittel wurden auf ihren Vitamin A- bzw. β -Carotin-Gehalt geprüft. Die fertigzubereiteten Speisen wurden in der Küche und von den Tellern der Versuchspersonen dauernd auf ihren Vitamin A- bzw. β -Carotin-Gehalt untersucht. Diese Vitamin-A- bzw. β -Carotin-freien Nahrungsmittel sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

Tabelle 41. Angaben in β -Carotin pro 100 g.

Kartoffeln . . .	—	Gräupchen . . .	—	Schweinefleisch . . .	—
Brot	—	Sauerkraut . . .	—	Erbsen	112 γ
Margarine . . .	—	Hirse	—	Quark	—
Fett	—	Grieß	—	Käse in Stange . . .	—
Haferflocken . .	—	Schellfisch . . .	—	Knackwurst	13,8—17,7 γ
Nudeln	—	Mettwurst	35,2—144,2 γ	Linsen	100 γ
Makkaroni . . .	—	Blutwurst	145,8—54,7 γ	Gulasch	—
Hering	—	Rindfleisch . . .	—	Maggisuppen	—

Die Versuchspersonen erhielten eine an Kohlehydraten, Eiweiß und Fetten ausreichende Ernährung. Darin war Vitamin B₁ in 700—800 I.E. enthalten. Der Vitamin C-Gehalt, welcher in der Nahrung rund 35—50 mg betrug, wurde durch zusätzliche Gabe von 25 mg Ascorbinsäure täglich auf 75 mg im ganzen pro die ergänzt. WAGNER gibt die Gewichtskurven von 10 Versuchspersonen, welche 188 Tage lang Vitamin-A-frei ernährt wurden und an weiteren 105 Tagen eine Vitamin A- bzw. β -Carotin-Zulage erhielten. Die Gewichtskurve, die

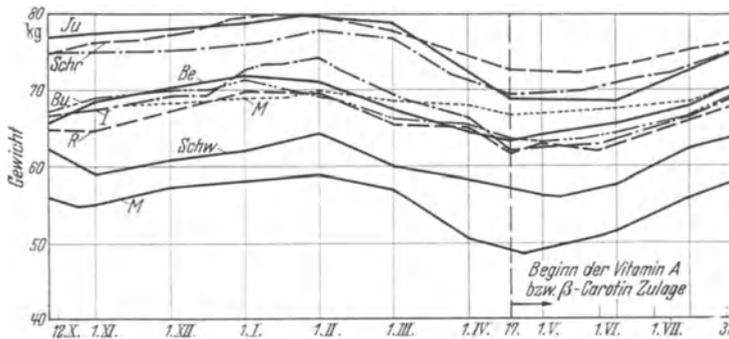


Abb. 19. Gewichtskurven von Vitamin A-freier ernährten Menschen (nach WAGNER).

nebenstehend abgebildet ist, zeigt in den ersten 109 Tagen der Vitamin-A-freien Ernährung bei allen Versuchspersonen eine Gewichtszunahme (Abb. 19 u. 19a). Die Durchschnittszunahme vom 12. 10. bis 1. 2. beträgt 3,3 kg. In den folgenden 79 Tagen ist bei 9 Versuchspersonen gegenüber dem Anfangsgewicht eine Gewichtsabnahme zwischen 2,5 und 8 kg eingetreten. Die durchschnittliche Gewichtsabnahme betrug also 4,4 kg. Nur eine Versuchsperson wies keine Gewichtsabnahme auf.

Mit Hilfe des NAGELschen Adaptometers wurden an den 10 Versuchspersonen Adaptationsversuche durchgeführt. In den ersten 3 Monaten lassen sich fast noch normale Adaptationswerte feststellen. Von da ab beginnt eine *Abnahme*

der *Dunkeladaptation*, die nach 3 Monaten etwa konstante niedrige Werte erreicht. Die Untersuchungen ergeben im Vergleich zu normal ernährten Studenten, daß der mit physiologischer Kost Ernährte für die gleiche Lichtmenge 28mal empfindlicher ist als der Vitamin-A-frei Ernährte.

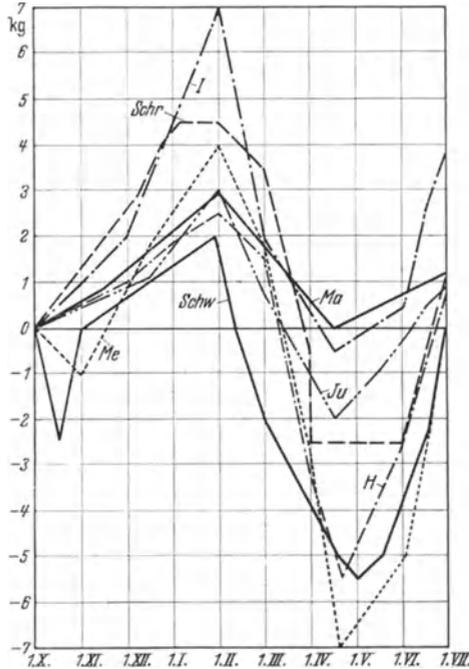


Abb. 19a. Gewichtsänderungen bei Vitamin A-freier Ernährung (nach WAGNER).

Bei Prüfungen des Gesichtsfeldes fand JESS, daß zwischen dem normalen Gesichtsfeld und dem des Hemeralopen ein Unterschied insofern besteht, als das Gesichtsfeld des Normalen von außen nach innen in folgender Reihenfolge eingeengt ist: Blau-Gelb-Rot-Grün. Bei den Hemeralopen dagegen fand JESS, daß entweder Blau und Gelb zusammen enger an Rot oder nur Gelb deutlich enger an Rot angegeben wurde. Die Einengung des Gelben war nach JESS oft so stark, daß das Gelb sich erst nach dem Rot nachweisen ließ. Die Versuchspersonen WAGNERS zeigten in allen Fällen eine allgemeine Herabsetzung der Empfindung für Farben. Nach 188 Tagen Vitamin-A-freier Ernährung war bei allen Versuchspersonen der Tiefpunkt der Adaptationsfähigkeit erreicht. Die Prüfung des Gesichtsfeldes ergab bei allen den Versuchspersonen von außen nach innen folgende Farbreihenfolge: Blau, Rot, Gelb, Grün oder Grüngelb.

d) Das Blutbild bei-Vitamin A-Mangel.

Das Blutbild bei Vitamin-A-Mangel ist besonders im Tierexperiment eingehend studiert worden. ABBOTT und GLANZMANN fanden bei Vitamin-A-frei ernährten Ratten einen Absturz des Hämoglobingehalts und der Erythrocytenzahl. Auch die vitalfärbaren Erythrocyten sollen bei den gleichen Versuchstieren auf ein Achtel des normalen Wertes absinken. WAGNER hat an seinen Vitamin-A-frei ernährten Versuchspersonen die Befunde der Autoren hinsichtlich der Abnahme des Hämoglobins und der roten Blutkörperchen bestätigen können. Die Blutkörperchen sollen dabei stärker abnehmen als das Hämoglobin, wodurch sich eine Erhöhung des Färbeindex über 1 ergibt.

Besondere Aufmerksamkeit hat man seit jeher dem Verhalten der Thrombocyten bei der A-Avitaminose geschenkt. Bei Ratten und Meerschweinchen ist übereinstimmend von verschiedenen Autoren eine stetige Abnahme der Thrombocyten im Verlauf der A-Avitaminose gefunden worden. Die Thrombopenie kann bis zu 75% des Ausgangswertes erreichen (GLANZMANN, LORENZ, CRAMER und Mitarbeiter, BEDSON und ZILVA). Bei keratomalacischen Kindern findet VANYSEK eine Thrombopenie. Umgekehrt konnte LORENZ durch Vitamin A-Zugaben die Thrombocyten steigern. Die Thrombocytenwerte fallen in allen Fällen WAGNERS nach JÜRGENS gezählt von Werten zwischen 400000 und 500000 auf Werte zwischen 30000 und 11000 ab; bei einzelnen Versuchspersonen war der RUMPEL-LEEDESche Versuch positiv geworden.

Die Kurve (Abb. 20) ist der Arbeit WAGNERS entnommen und zeigt, wie unter der Einwirkung einer 5 Monate langen Vitamin-A-freien Ernährung die Thrombocytenwerte in allen Fällen absinken und nach Zulage von Vitamin A bzw. β -Carotin sofort wieder ansteigen.

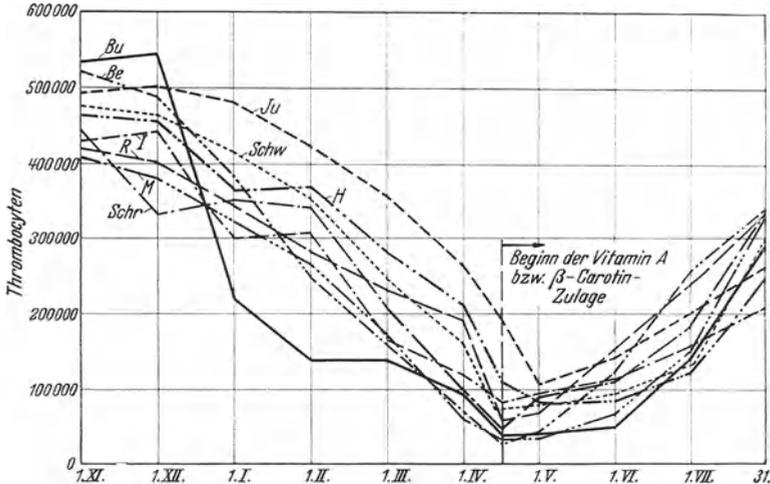


Abb. 20. Thrombocytenzellen bei Vitamin-A-frei ernährten Menschen (nach WAGNER).

Im weißen Blutbild kommt es nach 188 Tagen Vitamin-A-freier Kost zu einer Leukopenie zwischen 3300 und 5000 Zellen. Blutgerinnungszeit und Retraktionszeit sind verlängert. Nach Verabreichung von 3000 γ reinem β -Carotins für eine Zeit von 60 Tagen werden in 60% der Fälle Gesichtsfeld, Adaptometerwerte, Gewicht und Thrombocytenzahl wieder normal. Die übrigen Fälle waren einen Monat später klinisch geheilt. WAGNER berechnet nach seinen mehrmonatlichen Beobachtungen an Vitamin-A-frei ernährten Menschen den Tagesbedarf für Vitamin A im Minimum mit 2000 I.E. 2500 I.E. bedeuten eine ausreichende Versorgung. Von β -Carotin sind dagegen nach WAGNER 5000 I.E. zur Deckung nötig. Der Blutspiegel von Vitamin A steigt nach reichlicher Zufuhr auf 104,6 I.E., der des Carotins nur bis 45,8 I.E. an.

c) Klinik der A-Hypovitaminose.

Während bisher im wesentlichen die Folgen des *künstlichen* Vitamin A-Mangels besprochen wurden, soll nunmehr die Klinik der A-Hypovitaminose erörtert werden.

Von den bis jetzt aufgeführten Symptomen des Vitamin A-Mangels werden in Europa im wesentlichen nur die Augensymptome beobachtet und diese wieder am häufigsten infolge falscher Ernährung der *Kleinkinder*. Die Dystrophia alipogenetica BLOCHS hat ihre Erklärung in der mangelnden Zufuhr des Vitamin A gefunden. PILLAT, welchem wir den Ausbau unserer Kenntnisse über die Klinik der A-Hypovitaminose bei den *Erwachsenen* verdanken, hat seine Erfahrungen in China sammeln können. Die arme chinesische Bevölkerung kennt weder Milch noch Butter noch Eier. Die letzten Spuren von Vitamin A werden zudem noch durch langes und wiederholtes Kochen des Fettes an der

Anmerkung bei der Korrektur. CATEL: (Klin. Wschr. 36, 573, 1943) bestreitet auf Grund von Beobachtungen an 6 keratomalacischen Säuglingen eine direkte spezifische Wirkung des Vitamin A auf die Thrombocyten bzw. ihre Bildungsstätte die Megakaryocyten.

Sonne zerstört. Auch die Beschaffung grüner Gemüse als Vitamin A-Träger ist den armen Chinesen meist nicht möglich. Hier kommen also alle Bedingungen für eine Unterernährung mit Vitamin A zusammen, deren Folgen am Schluß dieses Kapitels tabellarisch zusammengefaßt sind. Ein sehr bekannt gewordenes Beispiel für eine unzweckmäßige Ernährungslenkung ist die Ausfuhrwirtschaft Dänemarks während des ersten Weltkrieges. Dänemark exportierte die dort reichlich vorhandene Butter an die kriegführenden Staaten und ernährte seine eigene Bevölkerung mit Vitamin-A-freier Margarine. Die Folgen blieben nicht aus: Es kam besonders unter den Kindern sehr bald zu hohen Erkrankungsziffern an Keratomalacie und Xerose.

Eine der ersten klinischen Erscheinungen, welche sich bei mangelnder Zufuhr von Vitamin A beim Menschen zeigt, ist die Nachtblindheit oder Hemeralopie. Wenn im Serum eines gesunden Menschen 70 I.E. in 100 ccm enthalten sind, ist nach halbstündlicher Dunkeladaptation mit dem Photometer nach GULLSTRAND das Minimum perceptibile vorhanden. Sind weniger I.E. Vitamin A im Serum enthalten, so stellen sich die Erscheinungen der Hemeralopie ein. LIAN fand in Fällen von Nachtblindheit, Xerose und Keratomalacie 17—69 I.E. Carotin bzw. Vitamin A, bei gesunden Kontrollpersonen dagegen 42—178 I.E. Diese Mangelhemeralopie befällt meist jüngere Männer im 2. und 3. Lebensjahrzehnt, während Frauen nach BIRNBACHER viel seltener erkranken. Nach ihm soll der Vitamin A-Bedarf der Männer im geschlechtsreifen Alter ein außerordentlich groß sein, da durch die Abgabe des Samens große Verluste eintreten. Frauen dagegen speichern das Vitamin A und erkranken nicht selten gegen Ende der Schwangerschaft, besonders wenn diese in das Frühjahr fällt. Die Nachtblindheit der Schwangeren verschwindet aber meist wenige Tage nach der Geburt des Kindes. Die Nachtblindheit ist nach BIRNBACHER im April und Mai am häufigsten, was offenbar auf die vitaminarme Ernährung dieser Monate zurückzuführen ist. Aber auch schwere Erkrankungen, wie akute Lungenentzündung, Bronchopneumonie und fieberhafte Lungentuberkulose zehren am Vitamin A-Bestande des Organismus (LINDQVIST). Auch bei Thyreotoxikose und Lebercirrhose wird eine verschlechterte Dunkeladaptation gefunden (ZAFFKE).

Das vollständige oder nahezu vollkommene Fehlen des Vitamin A in der Nahrung führt zur *Keratomalacie* und *Xerophthalmie*. Das Leiden beginnt mit einer Austrocknung der Cornea und einer Lidverklebung. Bald entzündet sich auch die Bindehaut, die Entzündung greift auf die Hornhaut über, welche schließlich ebenso wie die Iris zerstört wird. In schweren Fällen kommt es zum Ausfallen der Linse und zu totaler Blindheit. In Japan, wo man zahlreiche Erkrankungen dieser Art beobachtete, wird die Krankheit *Hikan* genannt.

Der japanische Augenarzt INOUE beobachtete dieselbe 1896 bei Kindern im Innern Japans, welche vorwiegend mit Pflanzennahrung großgezogen wurden. Unter der Küstenbevölkerung, die sich vorwiegend von Fischen ernährt, ist *Hikan* so gut wie unbekannt. Später beobachtete MORI eine ähnliche Augenkrankung bei 1400 Kindern im Alter zwischen 2 und 5 Jahren. Die Krankheit konnte durch Hühnerleber oder Aalfett gebessert bzw. geheilt werden. In Europa ist die Xerophthalmie und Keratomalacie bei Kindern in Kopenhagen beobachtet worden, welche stark zentrifugierte Milch genossen hatten.

Verminderungen des Carotin- und Vitamin A-Gehalts des Blutes werden immer dann gefunden, wenn die *Fettresorption* notleidet. Störungen der Fettresorption bei der Lebercirrhose habe ich mit WINTERSEEL nachgewiesen. Es fragt sich, ob diese Störungen zureichen, um das fast vollständige Verschwinden des Vitamin A im Blute und in der Leber von Kranken mit Lebercirrhose zu erklären. Daß es zu echten Mangelerscheinungen von Vitamin A bei chronischen

Lebererkrankungen kommen kann, ist durch das Auftreten von Keratomalacie erwiesen. Auch bei anderen Erkrankungen, bei denen die Fettresorption danieder liegt, wird ein Absinken des Carotin- und Vitamin A-Spiegels im Blute gefunden. Hierher gehören Kranke mit Verschlußikterus, mit chronischer Störung der Pankreasfunktion und schwerer Gastroenteritis. Vor allem aber kommt es bei tropischer, sowie einheimischer Sprue zu Störungen, welche auf den Mangel an Vitamin A hinweisen (s. S. 727).

WENDT hat Vitamin A-Untersuchungen im Serum bei chronischen Pankreas-erkrankungen, bei Ikterus mit Abschluß der Galle vom Darm durchgeführt und stark erniedrigte Werte für Carotin bzw. Vitamin A gefunden. VON DRIGALSKI hat über eine große Reihe älterer klinischer Beobachtungen berichtet, bei denen es zu Vitamin A-Mangelercheinungen bei Lebererkrankungen und chronischem Verschlußikterus gekommen ist.

Cirrhotische Lebern haben WOLFF und BREUSCH und SCALABRINO auf ihren Vitamin A-Gehalt untersucht und sehr niedrige Werte gefunden; gelegentlich konnten sie überhaupt kein Vitamin A nachweisen. Von theoretischem Interesse sind Untersuchungen über den Vitamin A-Gehalt der Krebsleber. Frau Dr. E. WAGNER hat auf meine Veranlassung vergleichende Untersuchungen über den Vitamin A-Gehalt des krebsfreien Lebergewebes und der in den gleichen Lebern enthaltenen Krebsmetastasen durchgeführt. Ihre Ergebnisse sind folgende: Beim Krebsträger ist das gesunde, nicht vom Krebs befallene Lebergewebe im allgemeinen an Vitamin A verarmt. Die Carcinommetastasen in der Leber des Krebskranken sind in den meisten Fällen frei von Vitamin A.

Viel diskutiert sind die Beziehungen zwischen Erkrankungen der *Schilddrüse* und dem *Vitamin A-Stoffwechsel*. Experimentelle Hyperthyreose der Ratten soll nach ABELIN durch eine sehr vitaminreiche Kost gebessert bzw. geheilt werden. Von EULER und KLUSMANN konnten im Tierversuch die wachstumsfördernde Wirkung von Carotin und Vitamin A durch gleichzeitige Zufuhr von Thyroxin aufheben. Die Lebern hyperthyreoisierter Tiere verarmen an Carotin und Vitamin A. Sehr interessant sind die Untersuchungen von FASOLD und HEIDEMANN: Ziegen, welche eine fast farblose — aber Vitamin-A-reiche — Milch liefern, sezernieren nach der Entfernung der Schilddrüse eine carotinreiche stark *gelbgefärbte* Milch. Daraus wird geschlossen, daß die Schilddrüse den Umwandlungsprozeß des Carotins in Vitamin A in der Leber steigert. WENDT fand bei Kranken mit schwerster Hyperthyreose eine Verminderung des Vitamin A bis zum völligen Verschwinden desselben im Serum. Nach *Jodbehandlung* bzw. Operation der Schilddrüse hat sich der Vitamin A-Spiegel entsprechend der klinischen Besserung wieder gehoben. Die therapeutische Konsequenz aus diesen Befunden ist die Behandlung der Hyperthyreosen mit Vitamin A bzw. Vogan. Die Erfolge äußern sich in erheblicher Gewichtszunahme und Normalisierung des Grundumsatzes (WENDT, FALTA, DIETRICH, ABELIN u. a.). Nach eigenen Beobachtungen sind die Erfolge der *alleinigen* Voganbehandlung des Morbus Basedow durchaus nicht regelmäßig und nicht immer überzeugend.

Außer bei den schweren A-Hypovitaminosen hat sich die Vitamin A-*Therapie* in der Wundbehandlung bewährt. Das Vitamin A ist der wirksame Faktor der Lebertransalben, welche für die Behandlung von Geschwüren der Haut Verwendung finden. Auch die Abheilung des runden Magen- und Duodenalgeschwürs soll durch Lebertran beschleunigt werden. An der Leipziger Klinik wird seit mehreren Jahren in konsequenter Weise der Ulcuskost Karottensaft oder das Mus aus frischen geschabten Karotten beigegeben. Wir glauben uns von der günstigen Wirkung der Vitamin-A-reichen Ulcusdiät überzeugt zu haben. Da es sich im Experiment an Ratten gezeigt hatte, daß die Vitamin-A-freie Ernährung die Steinbildung in den Harnwegen begünstigt, ist der Versuch durch

Vitamin-A-reiche Kost die Neubildung von Nierensteinen zu hemmen, gerechtfertigt.

Über die klinischen Folgen des Vitamin A-Mangels hat A. PILLAT folgende Übersicht gegeben:

I. Erscheinungen am Auge. 1. *Nachtblindheit (Hemeralopie)*. Die Hemeralopie (die nicht erbliche Form) ist diejenige Störung, die sich am frühesten bemerkbar macht und daher sofort an Vitamin A-Mangel denken lassen muß. Die Retina ist das A-reichste Organ des Körpers. Nach Ansicht mancher Autoren ist der Sehpurpur eine Eiweißverbindung des Vitamin A. Bei ungenügender Zufuhr leidet der Aufbau des für das Sehen unentbehrlichen Pigments Not.

2. *Xerosis epithelialis*, entweder in Form der sog. BITOTSchen Flecken der Bulbusbindehaut, als unregelmäßiger Belag an der Bulbusbindehaut (Limbus oder Hornhaut), oder als Xerosis der Lidbindehaut; anatomisch handelt es sich um Veränderungen des Schleimhautepithels in Richtung einer Epidermisierung.

3. *Praexerosis corneae et conjunctivae*. Anatomisch eine Hyper- und Parakeratosis des Epithels mit Wasserverlust.

4. *Keratomalacie*. Ihren Ausgangspunkt nimmt sie von einer schweren Epithelveränderung.

5. *Trockenheit des Auges*, die teils eine Folge der xerotischen Veränderungen des Bindehautepithels, teils eine Folge der verminderten Tränensekretion ist (auf der Basis einer Veränderung des Tränenrüseneithels).

6. *Häufig auftretende Chalazien* als Folge einer Erkrankung der MEIBOMSchen Lid-Taldrüsen.

7. *Fundusveränderungen* in Form kleiner, weißer peripherer gelegener Flecken (nach Anschauungen von PILLAT hervorgerufen durch Konkreme in der äußeren Netzhautschicht).

8. *Einengung des Gesichtsfeldes für Blau und Gelb* (infolge Schädigung der farbenempfindlichen Elemente der Netzhaut).

9. Außerordentlich interessant sind Versuche von HALE sowie von MOORE, HUFFMAN und DUNCAN über die Folgen einer Ausschaltung des A-Vitamins bei Mutterschweinen vor der Deckung und in den ersten 30 Tagen der Gravidität: die neugeborenen Ferkel waren blind bzw. anophthalmisch; auch Atrophie des Sehnerven und andere Mißbildungen wurden beobachtet.

II. Veränderungen des Hautorgans. 1. *Veränderungen der Hautfarbe* im Sinne einer stärkeren Pigmentierung, die sich erklärt durch Wasserverarmung der obersten Epithelschichten-, Hyper- und Parakeratose; auch kommt es zu einer Vermehrung des epithelialen Pigments selbst.

2. *Abnorme Trockenheit der Haut*, die sich erklärt durch Hyper- und Parakeratose und ungenügende Funktion der Schweißdrüsen.

3. *Bildung von zahlreichen Komedonen* infolge Veränderung der Talgdrüsen und deren Ausführungsgänge.

4. *Keratosis pilaris*, besonders der Arme.

5. *Haarveränderungen*. Glanzverlust, Trockenheit, frühzeitiges Ergrauen.

III. Veränderung der Atemwege. 1. *Hochrücken der Haut-Schleimhautgrenze in der Nase* im Sinne einer fortschreitenden Epidermisierung.

2. *Abnahme des Riechvermögens* (wohl durch Schädigung der Regio olfactoria).

3. *Auftreten von Ozaena* (durch die unter 1. erwähnte Epidermisierung).

4. *Heiserkeit*, durch Veränderung der Epithelauskleidung des Larynx.

5. *Bronchitis*, wahrscheinlich zu erklären durch Funktionsänderung des Flimmerepithels, sowie des gesamten Schleimhautepithels.

IV. Erscheinungen von seiten der Verdauungsorgane. 1. *Abnorme Steigerung der Schmelz- und Zementbildung mit Störung des Zahnwachstums* als Ausdruck der Veränderung der Epithelstruktur.

2. *Hinaufrücken der Schleimhautgrenze an den Lippen* mit bläulicher Verfärbung (im Sinne einer Epidermisierung, wie sie am Auge und an der Nase beschrieben wurde).

3. *Trübung und Glanzverlust der Schleimhaut der Mundhöhle. Mundwinkelstomatitis*.

4. *Abnahme der Salzsäuresekretion des Magens bis zu völliger Achylie*.

5. *Neigung zu Durchfällen und schleimig-blutigen Stühlen*, die zu Verwechslung mit Dysenterie Veranlassung geben können.

V. Urogenitalapparat. 1. *Reichliche Abschilferung von Epithelien aus Urethra und Blase*, die im Harnsediment leicht zu erkennen ist, erklärbar wohl durch Lockerung des Schleimhautepithelverbandes.

2. *Große Häufigkeit von Blasen- und Nierensteinen in Ländern*, denen wenig Vitamin A zur Verfügung steht (hervorgerufen durch Verhornungserscheinungen, vor allem im Nierenbecken).

3. *Unspezifische Urethritis mit Produktion von dickem Schleim*.

2. Störungen infolge Mangels der B-Vitamine.

Die Geschichte der akzessorischen Nährstoffe ist eng verknüpft mit der Geschichte der Beri-Beri und der Auffindung des antineuritischen Vitamin B₁. Schon im Jahre 1882 konnte TAKAKI durch Abschaffung der vorwiegenden

Tabelle 42.

Reissorte	Zahl der Gefangenen	Zahl der Beri-Beri-Fälle	Faktor $\frac{\text{Beri-Beri-Fälle}}{\text{Zahl der Gefangenen}}$
Weißer Reis	150266	4201	1 : 39
Reis mit partiellem Silberhäutchen	35082	85	1 : 416
Unpolierter Reis	96530	9	1 : 10725

Reiskost und ihren Ersatz durch Fleisch, Brot, Obst und Gemüse die Beri-Beri in der japanischen Marine praktisch zum Verschwinden bringen. Damit war zum ersten Male der Hinweis gegeben, daß ein Ernährungsfaktor für die Beri-Beri verantwortlich zu machen war. Und weiterhin, daß dieser Faktor mit Wahrscheinlichkeit im Reis zu suchen war. Auf Veranlassung ELJKMANNs hat VORDERMANN dann nachgewiesen, daß der dauernde Konsum von poliertem Reis die Krankheit erzeugte. In 101 javanischen Gefängnissen sammelte VORDERMANN in den Jahren 1895—1896 seine Erfahrungen, die in obiger Tabelle 42 zusammengefaßt sind.

ELJKMANN fand dann im Jahre 1897, daß der dauernde Konsum von weißem Reis die Beri-Beri verursacht. Durch den Polierprozeß geht dem Reiskorn das Silberhäutchen verloren, das vor dem Ausbruch der Krankheit schützt. Sehr gefördert wurde die Lehre von den akzessorischen Nährstoffen durch die

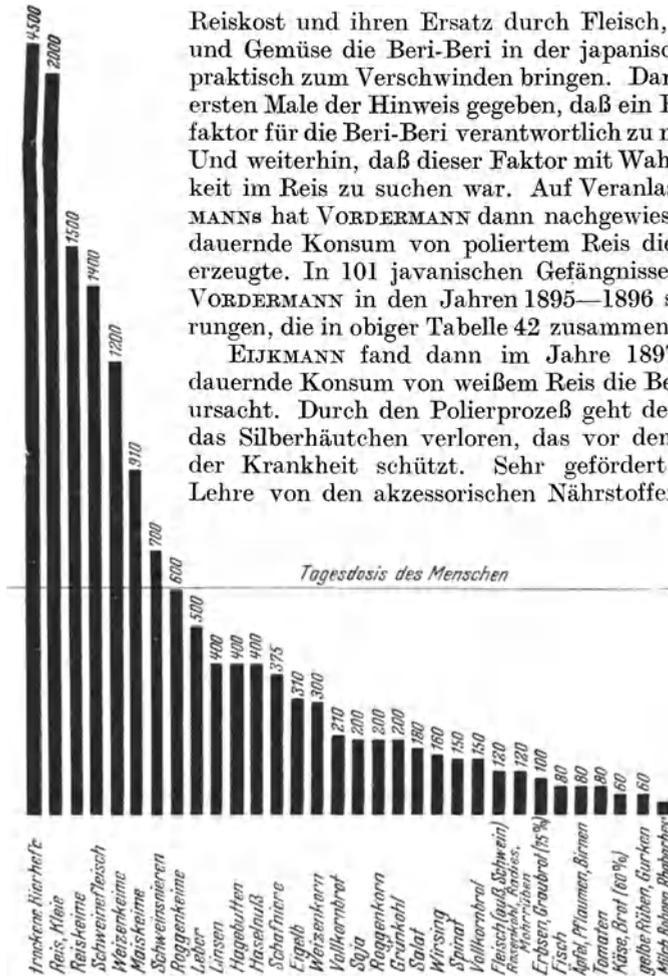


Abb. 21. Vitamin B₁ in Lebensmitteln (γ B₁-Chlorhydrat/100 g (nach DILLER).

Entdeckung der Hühner-Beri-Beri (Polyneuritis gallinarum). Hühner, die sich von Speiseresten eines Beri-Beri-Krankenhauses ernährten, gingen an einer Krankheit zugrunde, die ELJKMANN mit der menschlichen Beri-Beri identifizierte.

a) Vorkommen des Vitamins B₁.

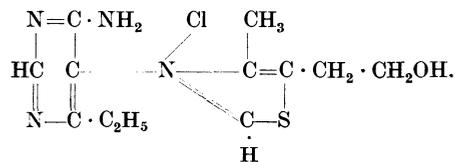
Außer in Reiskleie und Reiskeimen sind sämtliche Vitamine der B-Gruppe in trockener Bierhefe vorhanden. Eine gute Übersicht über die Verteilung des Vitamin B₁ in menschlichen Nahrungsmittel gibt Abb. 21 nach DILLER. Auch die übrigen Getreidekeimlinge aus Weizen, Mais und Roggen sind reich an B₁. Diese Tatsache ist wichtig für die Herstellung des Brotes. Vollkornbrot ist relativ reich an B₁, während Weißbrot daran sehr arm ist. Unter den Fleischsorten übertrifft das Schweinefleisch um ein Vielfaches die übrigen Fleischsorten bezüglich seines Gehaltes an B₁. B₁ ist besonders empfindlich gegen große Hitze und Alkalien. Es ist sehr wasserlöslich und würde beim Weggießen des Gemüsekochwassers verloren gehen. Auch ist darauf hinzuweisen, daß das lange Wässern der Kartoffeln z. B. zu erheblichen Verlusten an B₁ führt.

b) Chemie des Vitamins B₁.

In der Gruppe der B-Vitamine sind verschiedene akzessorische Nährstoffe enthalten. Man unterscheidet bis heute Vitamin B₁, B₂, B₃, B₄ und B₅. Sie sind alle zusammen in großer Menge in der Bierhefe enthalten. Vitamin B₁ heilt die Beri-Beri und wird auch als *antineuritische Vitamin* bezeichnet. B₂ ist das Antipellagravitamin, B₃, B₄ und B₅ stellen für Wachstum von Ratte bzw. Taube notwendige, im einzelnen noch nicht vollständig aufgeklärte Faktoren dar.

Nach vielen Versuchen ist es zuerst WINDAUS gelungen, die chemische Natur des Vitamin B₁ aufzuklären. Es gelang ihm aus Reiskleie Krystalle zu isolieren von der Formel C₁₂H₁₆N₄OS.

Das Chlorhydrat des Vitamin B₁ hat nachstehende Formel:



B₁ ist farblos und geht bei vorsichtiger Oxydation in einen gelben intensiv blau fluoreszierenden Farbstoff über. Die von WINDAUS dargestellten Präparate sind schon in einer Menge von 2,4 γ bei polyneuritiskranken Tauben wirksam. Außer in der Reiskleie ist B₁ besonders reichlich in den Keimlingen von Weizen, Hafer, Gerste, Roggen, Mais und in der Brauereitrockenhefe gefunden worden. Unter den tierischen Nahrungsmitteln ist besonders Schweinefleisch und die Schafsnieren reich an Vitamin B₁.

c) Die physiologischen Wirkungen des Vitamins B₁.

Vitamin B₁ steht in inniger Beziehung zum Kohlehydratstoffwechsel. Sowohl der Zuckersumatz in der Leber wie auch derjenige im Zentralnervensystem wird durch B₁ gesteuert. ABDERHALDEN und WERTHEIMER stellten an Tauben fest, daß nach ausschließlicher Ernährung mit geschliffenem Reis der Glykogengehalt der Leber erheblich ansteigt. ABDERHALDEN und Mitarbeiter haben diesen Befund auch dann erhoben, wenn sie die Kohlehydrate aus der Nahrung vollständig fortließen und z. B. durch Casein, Fettsäuren und Lebertran ersetzten. Der Glykogengehalt der Leber steigt besonders zu Beginn des Krampfstadiums an und sinkt ab sobald B₁ zugeführt wird. Bei B₁-freier kohlehydratreicher Nahrung treten die Krampfscheinungen allerdings früher auf als wenn Fette bzw. Fettsäuren in der Nahrung überwiegen. Der hohe Glykogengehalt der

Leber ist für B₁-Mangel absolut charakteristisch. Man hat ferner eine Zunahme des Blutes an Milchsäure gefunden und auch im Gehirn die Milchsäure ansteigen sehen. Zufuhr von Hefe bewirkt ein Absinken der Milchsäure im Blut und Gehirn zur Norm. Gehirnbrei von Beri-Beri-Tauben nimmt bei Gegenwart von Milchsäure oder Glucose weniger Sauerstoff auf als solcher von gesunden Tieren. Durch Zusatz von B₁ wird die Atmung im vollen Umfange wieder hergestellt. Aneurinmangel führt also offenbar zu einer Hemmung des Kohlehydratabbaus im Nervensystem. Auch im Herzmuskel kommt es zu einer solchen Abbauehemmung bei Beri-Beri-Tieren und infolgedessen zur Milchsäureanstauung. Diese soll nach HARRIS die Sinusbradykardie des Beri-Beri-Herzens veranlassen. ABDERHALDEN und WERTHEIMER weisen vor allem darauf hin, daß je größer die Möglichkeit der Glykogenbildung — ganz gleich aus welchen Quellen — im Organismus ist, um so bedeutender muß die Vitamin B₁-Zufuhr sein, um einen therapeutischen Erfolg zu haben. Die Beziehungen des Vitamin B₁ zum Fettstoffwechsel sind noch nicht restlos geklärt. Aneurin soll eine verstärkte Fettbildung und Fettablagerung in den Organen bedingen. Auch das Auftreten der Lipämie bei Beri-Beri ist in diesem Zusammenhange zu erwähnen. Es ist klar, daß die Feststellung von der fundamentalen Bedeutung des B₁ im Kohlehydratstoffwechsel auch zu Versuchen das Aneurin in die Therapie des Diabetes mellitus einzuführen, Anlaß gegeben hat. Hefe ist ein altes und bekanntes Mittel in der Behandlung der Zuckerkrankheit. Ihre Wirkungen sind sehr umstritten. VON DRIGALSKI hat an der Leipziger Klinik mit der Hefemedikation bei sorgfältiger *klinischer* Prüfung keine überzeugenden Erfolge gesehen. Das letzte Wort über diese Frage wird wohl erst dann gesprochen werden können, wenn wir alle Faktoren der Vitamin B-Gruppe in der Hefe kennen und in ihrer Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel im einzelnen beurteilen gelernt haben.

d) Vitamin-B₁-freie Ernährung bei Tieren.

Die ersten grundlegenden Beobachtungen über einen Nährschaden bei Tieren, der nach unseren heutigen Kenntnissen als Folge eines Vitamin-B₁-armen Futters anzusehen ist, machte C. ELJKMANN im Institut für Pathologie in Weltevreden in Batavia. Hühner, die mit Überbleibseln von gekochtem Reis aus der Spitalküche gefüttert waren, erkrankten in folgender Weise, wie sie ELJKMANN schildert: „Der Anfang der Krankheit kennzeichnet sich durch einen unsteten Gang, der sich zunächst bemerkbar macht beim Gehen auf der Hühnerstange, als wenn das Tier, indem es die Zehen nicht fest genug anzu drücken vermag, sich offenbar anstrengen muß, damit es nicht herabfällt. Die Motilitätsstörungen nehmen alsbald sowohl an In- als an Extensität zu. Das Huhn vermag nicht mehr auf die Stange zu steigen, es hält vor Schwäche die Beine gespreizt und in Knie- und Fußgelenk gebeugt, beim Laufen sinkt es öfter zusammen oder fällt um. Schließlich bleibt es auf einer Seite liegen und bei den vergeblichen Bemühungen desselben sich aufzurichten, macht sich nun auch die eingetretene Parese der Flügelmuskeln kenntlich. Rasch schreitet die Lähmung der Körpermuskulatur von unten nach oben fort. In wenigen Tagen ist das Tier meistens schon soweit herunter gekommen, daß es ohne Beihilfe weder zu trinken noch zu fressen vermag; Schluckbewegungen können zwar noch ausgelöst werden, aber den Kopf kann das kranke Tier nicht mehr aufheben, um Nahrung zu sich zu nehmen. Auch zeigen sich jetzt Symptome, die auf Parese der Atemmuskeln hindeuten. Das Tier, das in den ersten Tagen noch gierig fraß und munter und kampflustig war, wie ein gesundes Huhn, läßt die Flügel hängen und ist dyspnoisch, die Atmung ist verlangsamt, der Schnabel geöffnet, Kamm und Haut werden cyanotisch, der Nacken ist nach

hinten gekrümmt, der Kopf eingezogen. Mit der eintretenden Asphyxie wird das Tier mehr und mehr soporös, die Augen sind von der Nickhaut geschlossen, die Körpertemperatur sinkt um einige Grade unter die Norm. Ist es einmal soweit gekommen, so erfolgt meistens in kurzer Zeit der Tod bei perakutem Verlauf am 2.—3. Krankheitstage für gewöhnlich aber einige Tage später.“ EIJKMANN, der diese klassische Schilderung eine Beri-Beri-ähnliche Krankheit der Hühner nennt, hat durch mikroskopische Untersuchungen festgestellt, daß es sich dabei um eine Form von Polyneuritis handelt. Außer in den peripheren Nerven wurden auch im Rückenmark, namentlich an den Ganglienzellen der Vorderhörner, degenerative und atrophische Änderungen angetroffen. EIJKMANN erkannte mit aller Bestimmtheit, daß die Krankheit ihren Ursprung in der Ernährung mit gekochtem Reis hatte, und daß Tiere, die mit rohem ungeschältem Reis gefüttert waren, gesund blieben. Auch erkannte er, daß es bereits genügte, dem krankmachenden Kochreis Reiskleie (Silberhäutchen) beizumischen, um die nachteiligen Folgen der Reiszüchtung aufzuheben. Die Hühner, die man mit solcher Nahrung fütterte, wurden nicht krank. Schon erkrankte Tiere konnte er mit Reiskleie heilen. Die gleiche Krankheit konnte EIJKMANN auch mit verschiedenen indischen Stärkesorten wie Ambon-Sago, Perl-Tapioca und Sago der Aren-Palme (*Arenga vaccharifera*) auslösen und die Tiere durch nachträgliche Fütterung mit Fleisch retten. EIJKMANN hat also schon im Jahre 1897 experimentell einen typischen Nährschaden auslösen und durch Wiederergänzung der Kost heilen können. Die Deutung seiner wichtigen Befunde hat er damals allerdings noch nicht gefunden. Er ging von der Voraussetzung aus, „daß alle Polyneuritiden in letzter Instanz wahrscheinlich auf Intoxikation beruhen“, und nahm infolgedessen an, „daß das Amylum in den betreffenden Fällen Träger eines Giftes ist, oder daß dieses sich daraus, sei es im Darmkanal (unter dem Einfluß von niederen Organismen?), sei es in den Geweben, etwa durch die chemischen Prozesse des Stoffwechsels entwickelt“. In dem Silberhäutchen des Reiskorns suchte EIJKMANN die Stoffe, welche das hypothetische Gift in irgend welcher Weise unschädlich machen bzw. das Entstehen desselben verhindern würden. GRIJNS hat die Befunde von EIJKMANN völlig bestätigt und hat wohl als erster die richtige Deutung für die Entstehung der Hühner-Beri-Beri gefunden. Er kam nämlich zu der Auffassung, daß die Beri-Beri zum Ausbruch kommt, wenn in der Nahrung Stoffe fehlen, die für den Stoffwechsel des Nervensystems von Bedeutung sind.

Auch bei anderen Vögeln (Tauben, Enten, Gänsen, Sperlingen und Wachteln) läßt sich durch entsprechende Ernährung eine Beri-Beri auslösen (Literatur siehe FUNK).

e) Die Folgen der Vitamin-B₁-freien Ernährung beim Menschen.

Die Beri-Beri.

Seitdem durch die Arbeiten von EIJKMANN und GRIJNS die Beri-Beri als eine Insuffizienzkrankheit erkannt worden ist, wurde die Lehre von den Avitaminosen erstmalig fest fundiert.

Die *Beri-Beri* soll hier etwas näher geschildert werden, weil an ihr das Prinzip der Insuffizienzkrankheiten in voller Deutlichkeit hervortritt. An Beri-Beri können alle Rassen erkranken. Besonders häufig wird sie bei reisessenden Völkern beobachtet und wurde dort wegen ihres epidemischen Auftretens lange Zeit als Infektionskrankheit angesehen.

Man suchte lange vergeblich nach dem Erreger der Erkrankung, ohne das Dunkel lichten zu können. Die Krankheit ließ mit dem Ausbreiten der europäischen Kultur eine rasche Zunahme erkennen. Einsame Täler blieben von der Krankheit verschont. Japanische Eingeborene, die ihren Reis bisher mit

primitiven Handmühlen bearbeiteten, erkrankten selten an Beri-Beri, während der mit maschinellen Einrichtungen gemahlene Reis offenbar zur Krankheit prädisponierte. Das Reiskorn besteht aus zwei differenten Schichten, die chemisch und biologisch ungleichwertig sind. Mit Hilfe moderner Maschinen werden die Reiskörner, die unbehandelt eine schmutzig ziegelrote Farbe besitzen, so lange geschliffen, bis die äußere Schicht total entfernt ist. Die Polierabfälle — die Reiskleie — werden als Viehfutter zu hohen Preisen verkauft. Der polierte weiße Reis andererseits erzielt, weil er als feiner gilt, einen höheren Preis als der mit primitiven Mühlen gemahlene.

Mit der Einführung der modernen Reispbearbeitung nahm die Beri-Beri eine enorme Verbreitung an, vorzugsweise in den Gegenden, in welchen *hochpolierter* Reis genossen wurde. Wird der einseitigen Kost die Reiskleie wieder zugesetzt, so bleibt die Beri-Beri aus oder kommt, wenn sie bereits ausgebrochen ist, prompt zur Heilung. Damit ist erwiesen, daß die Ursache der Beri-Beri in dem Fehlen gewisser Ergänzungsnährstoffe in der Kost zu suchen ist. Diese Ergänzungsnährstoffe sind in der Silberhaut des Reiskorns enthalten. Die Beri-Beri kann somit als Prototyp einer Insuffizienzkrankheit aufgefaßt werden. Nach den mehr oder weniger beherrschenden Symptomen der Erkrankung können 4 Formen unterschieden werden:

1. Eine leichte *sensibel-motorische* Form, die am häufigsten vorkommt. Die Kranken fühlen, besonders in den Sommermonaten, Unsicherheit und Schwäche in den Beinen, Taubheit in Fuß, Rücken und Unterschenkeln. Die Wadenmuskeln werden druckempfindlich, es tritt nach geringen Anstrengungen Herzklopfen, gelegentlich ein geringes Ödem an den Unterschenkeln auf. Die häufig anfänglich gesteigerten Kniereflexe erlöschen später, die Körpertemperatur zeigt keine Veränderung. Dieses leichte Stadium der Erkrankung kann zur Ausheilung kommen oder geht über in die

2. *trockene atrophische* Form, welche unter zunehmender Muskelatrophie zur allmählichen Lähmung der Ober- und Unterschenkel, Arme und Hände führt. Die Kranken verfallen einer skeletartigen Abmagerung, können aber auch in diesem Stadium bei entsprechender Diät vollständig geheilt werden. Nach längerem Bestehen der Krankheit können Kontrakturen an Händen und Füßen und an den Armen zurückbleiben.

Die 3. Form ist von GREIG als Epidemic dropsy beschrieben worden. Diese hydropische Form der Beri-Beri ist nach unseren Beobachtungen in der Kriegszeit 1914—1918 schwer von der damals nicht seltenen Ödemkrankheit abzugrenzen. Beide Erkrankungen zeigen gemeinsam den ausgedehnten Höhlenhydrops, das Anasarka und die besonders nach Verschwinden der Ödeme hervortretenden hochgradige Abmagerung und Muskelatrophie. Beiden Erkrankungen gemeinsam ist die Verarmung des Blutes an Eiweiß. Die nervösen Störungen: Lähmung der Intercostalmuskeln, des Zwerchfells, der Kehlkopfmuskeln, Ausfallerscheinungen seitens der Hirnnerven und des Vagus werden beim Hungerödem nur ganz ausnahmsweise beobachtet. Ich habe unter 400 einschlägigen Fällen nicht einen einzigen mit nervösen Symptomen kombinierten Fall gesehen, während SCHLESINGER unter seinen Ödemkranken mehrere Fälle mit funikulärer Myelose beobachtet hat. Bei der hydropischen Form der Beri-Beri sind aber die nervösen Symptome immer mehr oder weniger ausgebildet. Auch die hochgradige Herzbeutelwassersucht, die bei der Epidemic-dropsy nicht selten zum Tode führt, wird bei den Ödemkranken in diesem Ausmaß nur selten gefunden.

4. Die akute *perniziöse* oder *kardiovaskuläre* Form der Krankheit setzt oft binnen einiger Stunden mit Präkordialangst, Herzjagen, Atemnot, Übelkeit, Erbrechen und Durchfällen bei normaler Körpertemperatur ein. Das Herz, besonders der rechte Ventrikel, soll dabei stark vergrößert sein, an der Spitze

ein lautes systolisches Geräusch mit verstärktem zweitem Pulmonalton hörbar werden. Die 24stündige Harnmenge ist bis auf 100—200 ccm vermindert, der Harn enthält viel Indikan, gelegentlich etwas Eiweiß und selten die Diazo-Reaktion gebenden Substanzen. Der Tod tritt unter dem Zeichen zunehmender Herzschwäche in wenigen Tagen oder Wochen ein. Bemerkenswerterweise können auch Säuglinge beriberikrankter Mütter unter ähnlichen Symptomen innerhalb weniger Stunden erkranken und sterben.

In europäischen Ländern kommt die Beri-Beri in ihrer typischen Form nicht vor. Die Hungerödemkrankheit ist wenn sie auch mit der hydrophischen Form der Beri-Beri viel gemeinsame Züge zeigt, mit der tropischen Beri-Beri *nicht* identisch.

In der inneren Medizin soll der Mangel an Vitamin B₁ besonders beim Kleinkind eine langdauernde Appetitlosigkeit hervorrufen, die schließlich ihrerseits wieder zur unzureichenden Aufnahme des Aneurins Anlaß geben kann. Aneurinmangel führt zur Minderproduktion von Magensaft und soll bei Ratten und Hunden die Entwicklung von Magengeschwüren begünstigen (SCHLÖDT). Auch Entzündungen des Darmkanals; membranöse und ulceröse Kolitiden wurden als Folgen B₁-armer Ernährung aufgefaßt (LARIMORE). Auch alle möglichen anderen Erkrankungen, z. B. chronische Arthritiden, Herzinsuffizienzen und Kreislaufstörungen, werden mit dem Vitamin B₁-Mangel in Beziehung gebracht, ohne daß die Zusammenhänge bisher einwandfrei erwiesen wurden. Am ehesten verdient die Tatsache Erwähnung, daß die Rechtsinsuffizienz des Herzens eines der hervorstechendsten Beri-Beri-Symptome darstellt. Das Myokard soll das B₁-reichste Organ des Körpers sein und einen sehr hohen Bedarf an Aneurin haben. Bei Hyperthyreosen wird offenbar der Vorrat an B₁ im Herzen rasch erschöpft. Es ist daher begründet, in solchen Fällen mit B₁-Injektionen dem Mangel abzuhelpfen, wozu allerdings große Dosen nötig sind. KROETZ hat bei cardiovasculären Störungen infolge von Hyperthyreosen, Diabetes und Diphtherie bis zu 130 mg pro Tag parenteral gegeben.

f) Das Vitamin B₁ (Aneurin) in der Therapie.

Während das Vitamin B₁ in der Therapie der klassischen Beri-Beri eindeutige Erfolge erzielt, ist die Behandlung von Polyneuritiden anderer Ätiologie weniger erfolgreich. Es gibt kaum eine Nervenkrankheit, bei welcher die Vitamin B₁-Behandlung nicht versucht wurde. SCHALTENBRAND betont mit Recht, daß eine Verwechslung der ostasiatischen Beri-Beri mit den üblichen Nervenleiden, denen wir in Europa begegnen, nur in den seltensten Fällen möglich ist. SCHALTENBRAND hat eine Reihe von Ischiasfällen mit Vitamin B₁ (10—50 mg) behandelt. Kranke, die auf stärkere B₁-Dosen eine schmerzlindernde Wirkung spürten, sprachen auch auf die Injektion von Kochsalzlösungen an. Bei einzelnen seiner Ischiaspatienten hat SCHALTENBRAND 10 Tage hintereinander täglich 44 mg B₁ intravenös eingespritzt, ohne den geringsten Erfolg zu erzielen. Er hat lediglich festgestellt, daß so große Dosen von B₁ von Ischiaskranken gut vertragen werden und nicht schaden. Aus SCHALTENBRANDS Versuchen ist wohl zu schließen, daß bei der Ischias wenigstens in den von ihm untersuchten Fällen B₁ gut vertragen wird und nicht schadet. Auch beim GULLAIN-BARRÉSchen Syndrom, d. h. bei ausgedehnter schlaffer Lähmung mit Muskelatrophie und Entartungsreaktion, nach der Peripherie zunehmender Sensibilitätsstörungen mit hochgestelltem Liquor, hohem Eiweißgehalt und niedriger Zellzahl blieb jeder Erfolg der B₁-Therapie aus. Ebenso wenig wie SCHALTENBRAND gelang es auch uns bei Ischias und multipler Sklerose mit Vitamin B₁ überzeugende Erfolge zu erzielen. Wirkungslos erwies sich die B₁-Behandlung bei der Diphtherie-Polyneuritis, bei den Schwermetallpolyneuritiden und den Neuritiden

nach Uliron, Albucid und Eubasin. BODECHTEL betont, daß er noch nicht eine einzige Trigeminusneuralgie oder sog. rheumatische Facialisparesie gesehen habe, die durch Vitamin geheilt sei.

BODECHTEL schreibt:

„Es ist bisher noch eine unerwiesene Tatsache, daß das Vitamin B₁ für den Aufbau der zerstörten Markscheide unerlässlich und auch bei nicht avitaminotischen Nerven-degenerationen in der Lage ist, die Regeneration zu unterstützen bzw. so anzuregen, daß sie schneller als sonst oder überhaupt einsetzt.“

Wenn ich somit auch nach den Erfahrungen meiner Klinik im großen zu einem ablehnenden Standpunkt hinsichtlich der Behandlung von Nerven-erkrankungen mit B₁ komme, so soll damit nicht gesagt sein, daß auch in Europa unter ganz besonderen Ernährungsbedingungen Fälle von Beri-Beri mit Polyneuritis und Ödemen vorkommen, bei welchen die sorgfältig aufgenommene Anamnese dann die einseitige Ernährung feststellt. Bei diesen ist in jedem Falle ein Versuch mit der B₁-Therapie zu machen. Auch ist bei Darmstörungen, welche die Ausnutzung der Nahrung erheblich beeinträchtigen, mit einer sekundären Avitaminose zu rechnen. So sah ich z. B. bei Patienten mit Gastrocolonfistel polyneuritische Erscheinungen auftreten, welche sehr wohl mit einem B₁-Mangel wegen unzureichender Resorption erklärt werden könnten.

g) Der Vitamin-B₂-Komplex.

Unter den akzessorischen Nährstoffen der Hefe finden sich außer dem antineuritischen Vitamin B₁ noch eine Reihe anderer lebenswichtiger Stoffe, welche sich durch die Hitze — und Alkaliunempfindlichkeit — und ihre Unlöslichkeit in Alkohol vom B₁ unterscheiden.

In dieser Gruppe ist am besten definiert der Wachstumsfaktor B₂, dessen chemische Zusammensetzung der Bruttoformel C₁₇H₂₀N₄O₆ entspricht. Es handelt sich um ein in gelben Nadeln krystallisierendes *Lactoflavin* vom Schmelzpunkt 280°. Es ist unlöslich in Chloroform, schwer löslich in Alkohol, leicht löslich in Wasser. Das *Lactoflavin* ist von KUHN und KARRER synthetisch dargestellt worden. Es hat nebenstehende Konstitution.

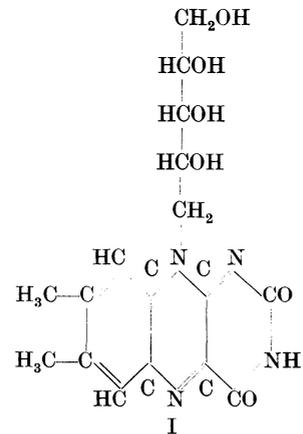
Die *Lactoflavine* sind im Pflanzen- und Tierreich sehr verbreitet. Hefe- und Hefepräparate, Eiereiweiß, tierische Organe, besonders Leber und Leberextrakte, sind reich an B₂.

Ob es beim Menschen eine echte B₂-Lactoflavin-Avitaminose gibt, ist zweifelhaft. Bei Ratten und Hühnern bedingt das Fehlen von B₂ Wachstumsstillstand.

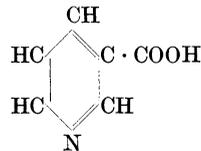
Dieses früher als „Wachstumsvitamin“ bezeichnete Lactoflavin (Vitamin B₂ in Amerika Vitamin G) ist als Farbstoffkomponente des wasserstoffübertragenden *gelben Ferments* anzusehen. Lactoflavin geht im tierischen Organismus in gelbes Ferment (Flavinenzym) über.

h) Das Antipellagra-Vitamin (P.P.-Faktor).

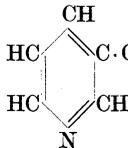
Es hat viel Mühe und Arbeit gekostet, bis man die verschiedenen Vitamine der B₂-Gruppe voneinander trennen lernte. Ratten, welche mit einer Kost gefüttert werden, die von der B-Gruppe nur das Aneurin enthält, kommen zum Wachstumsstillstand. An den Pfoten, Ohren und Nase und an den Mund-



winkeln entzündet sich die Haut, sie wird rot, schwillt an und bildet Schuppen. Es kommt also zu einem Krankheitsbild, das in gewissen Zügen der menschlichen Pellagra ähnlich ist. Um dieses Krankheitsbild bei Ratten zu heilen, müssen das wachstumsfördernde B_2 und der Antidermatitisfaktor B_6 zugeführt werden. 1936 wurde von BIRCH, GYÖRGY und HARRIS daraufhin gewiesen, daß der für den Menschen notwendige P.P.-Faktor in der Natur ganz anders verbreitet ist als das von der Ratte benötigte B_6 . 1937 gelang es ELVEHJEM, MADDEN, STRONG und WOOLLEY den Pellagraschutzstoff in reiner Form zu isolieren und als Pyridinderivat, *Nicotinsäure* (Nicotinsäureamid) zu identifizieren. Die Nicotinsäure hat folgende Konstitution:



Es ist also eine 3-Pyridincarbonsäure. Im tierischen Organismus wird der

Pellagraschutzstoff als *Nicotinsäureamid*  gespeichert. Nachdem

die Nicotinsäure mit der Nahrung aufgenommen ist, wird sie in das Amid umgewandelt und in der Zelle fixiert.

Nicotinsäure ist in der Natur weit verbreitet und in Bakterien und Pflanzensamen nachgewiesen worden. Sie ist offenbar für die *Aktivierung des Kohlehydratstoffwechsels* nötig und fördert auf diesem Wege das Wachstum. Sie soll außerdem den Pigmentumsatz regeln und in den Porphyrinstoffwechsel eingreifen. Ihre Hauptfunktion besteht darin, daß sie das aufgenommene Eiweiß im Organismus zur Verwertung bringt. In Zusammenhang damit steht ihre Einwirkung auf den Schwefelstoffwechsel. Wenn der P.P.-Faktor in der Nahrung fehlt, ist nach PAYNE-PERLZWEIG der Schwefelgehalt der Fingernägel herabgesetzt.

i) Symptome der Pellagraschutzstoffavitaminose beim Tier.

Experimentell sowohl wie auch spontan kommt beim Hunde die sog. Schwarzungenkrankheit (Black-Tongue) vor, die in ihren wesentlichen Zügen der menschlichen Pellagra entspricht. Die Schwarzungenkrankheit der Hunde ist in Europa als Stuttgarter Hundekrankheit bekannt geworden. In Amerika wird sie vor allem in Pellagragegenden beobachtet. Genau wie beim Menschen kommt es auch beim Hunde zu Schleimhautentzündungen, Ulcerationen und Pigmentationen im Maul, an der Zunge und in der Speiseröhre. Es treten Durchfälle, Anämie und zentral nervöse Störungen auf. Nach Eingabe von 0,5 mg Nicotinsäure pro Kilogramm Tier und Tag heilen die Schleimhautaffektionen an der Mundhöhle und die Symptome von Seiten des Magen-Darmkanals rasch und restlos ab. Die Beseitigung der Anämie und der Schwäche gelingt allerdings erst, wenn neben der Nicotinsäure noch Lactoflavin gegeben wird. Anderen Autoren ist es mit Hilfe einer speziellen Diät gelungen, bei Hunden eine reine Pellagraschutzstoffavitaminose zu erzeugen mit dem typischen Befund im Maul, schwerer Gastroenteritis mit Durchfällen und Blutungen und nervösen Schädigungen, die durch Ataxie Reflexstörungen und Lähmung gekennzeichnet sind. Diese Krankheit ist mit Nicotinsäure bzw. Nicotinsäureamid glatt zu heilen.

k) Klinik der Pellagra.

Die Pellagra ist in Mitteleuropa eine seltene Krankheit. Unter etwa 7000 Krankengeschichten des Archivs der Leipziger Medizinischen Klinik aus den Jahren 1930—1941 habe ich nur 7 Fälle herausgefunden, bei denen entweder die vollentwickelte Pellagra oder wenigstens einzelne Symptome derselben bei anderen Grundleiden als Zeichen *sekundärer Pellagra* sich finden ließen. Zum Teil mag diese Seltenheit des Krankheitsbildes der Pellagra unter meinem Krankengut darin seine Begründung finden, daß diese Kranken vorzugsweise die Hautkliniken oder die psychiatrischen Kliniken aufsuchen. WAGNER berichtet über 28 Fälle, von denen 12 typischen Pellagrapsychosen und 16 Fälle Pellagra bei Geisteskrankheiten anderer Ursache betreffen.

Der Name Pellagra stammt von dem Italiener FRAPPOLI und ist aus dem italienischen Pella = Haut und agra = rau abgeleitet. FRAPPOLI erkannte bereits im Jahre 1771 die Pellagra als selbständiges Leiden. Das Leiden wurde in Spanien, Italien, Südfrankreich, Rumänien später auch in Österreich-Ungarn und Bessarabien beobachtet. Seit dem Jahre 1900 ist die Pellagra auch in Amerika bekannt geworden. Die Pellagra kommt vor allem in *den* Ländern endemisch vor, in denen sich die Bevölkerung hauptsächlich von Mais ernährt. Es sind infolgedessen viele Theorien entstanden, welche vor allem auf eine Vergiftung mit verdorbenem Mais als Ursache hinauslaufen. Wie bei anderen endemisch vorkommenden Avitaminosen hat man auch an das Mitspielen einer Infektion gedacht. FUNK hat wohl als erster die Theorie aufgestellt, daß die Pellagra eine Avitaminose sei. Diese Theorie wurde durch die Erfahrungen von SPIES in Cincinnati und FRONTALI in Padua bestätigt. Damit sind zugleich alle anderen Theorien über die Pathogenese der Pellagra überholt und widerlegt. SPIES und FRONTALI konnten zeigen, daß die konsequente Anwendung der *Nicotinsäure* die *Pellagra* prompt zur *Abheilung* bringt. Die Rötungen und Entzündungen an der Schleimhaut des Mundes, der Zunge, des Halses, der gesamten Magen-Darmschleimhaut verschwinden schlagartig innerhalb von 1—2 Tagen; ebenso werden die nervösen und psychischen Störungen durch die Nicotinsäurebehandlung wesentlich gebessert. Auch die Stoffwechselstörungen, die sich in einem herabgesetzten Grundumsatz, in einer negativen Stickstoffbilanz und in der Porphyrinurie äußern, werden durch die Nicotinsäuredarreichung zum Verschwinden gebracht. Je nach der Schwere der Erkrankung sind zwischen 100 und 1000 mg Nicotinsäureamid pro Tag empfohlen worden. Auch nach Rückgang der Beschwerden und Symptome muß die Nicotinsäure längere Zeit weiter gegeben werden, um Rückfälle zu vermeiden.

Neben der endemischen kommt auch eine sporadische Form der Pellagra vor. Auf diese hat im deutschen Sprachbereich zuerst HESS THAYSEN aufmerksam gemacht. Er beschreibt unter dem zuerst von dem amerikanischen Dermatologen O'LEARY eingeführten Begriff der sekundären Pellagra 4 eigene Fälle.

Die nachstehende Tabelle 43 der in der Leipziger Klinik zur Beobachtung und Behandlung eingelieferten Fälle enthält Kranke mit primärer Pellagra (Nr. 5, 6 und 7) und Kranke mit sog. pellagroiden Zügen bei primären Erkrankungen des Magen-Darmkanals (sekundäre Pellagra). Es sind vor allem 3 Symptomenkomplexe, die das klinische Bild der Pellagra kennzeichnen. Erstens Veränderungen der *Haut*, zweitens *Magen-Darmsymptome* und drittens Veränderungen von Seiten des *Nervensystems* bzw. der *Psyche*. Die Hauterscheinungen beginnen mit flüchtigen Rötungen auf den Handrücken und zwischen den Fingern. Später verfärbt sich die Haut braun-rot und es treten kleinere und größere Blasen auf. Diese erythematösen Verfärbungen zeigen sich mit Vorliebe zuerst im Frühjahr. Später treten Verhornungen auf, die

Lfd. Nr.	Jahr	Name Klinische Diagnose	Nervöse Störungen	Schleimhaut- veränderungen	Hautveränderungen
1	1933	Kunze, Martha 46 J. Sekundäre Pellagra.	Schlechte Besinnlich- keit, unklar. Psychisch starke De- pressionen. Doppelt- sehen.	Zunge hochrot ver- färbt, rissig, Schleim- häute stark gerötet, Zungenbrennen.	Haut schält sich in Fetzen ab; Hand- rücken gerötet, Schuppen, Krusten. Stark brennende Schmerzen an den Händen beim Anfas- sen „warmer Gegen- stände“.
2	1935	Köstler, Walter 48 J. Pellagroïd.	Keine.	Zunge belegt, Rachen leicht gerötet. Sonst keine Schleimhaut- veränderungen.	Punkt- bis flächen- hafte Verfärbungen der Haut des Ge- sichts, Halses, der Unterarme und Füße. Verhornung u. schup- penartige Verhärtung
3	1936	Lochmann, Pauline 67 J. Pellagroïd.	Sprache langsam, Zit- tern der Hände. Spas- men in allen Extre- mitäten.	Schleimhäuteschlecht durchblutet, sonst keine Veränderungen.	Rötung der Haut über Handrücken. Haut trocken, welk. „Horn- haut“ am Abdomen.
4	1939	Herzog, Frieda 30 J. Lebercarci- nom, sekun- däre Pella- gra.	—	Schleimhäute kaum durchblutet.	Beide Hände braun pigmentiert, verhärt- et. Demarkation oberhalb der Hand- gelenke s. Abb. 22 a und b.
5	1940	Tannenber, Johanna 36 Jahre. Pellagra.	Kopfschmerzen, Schwindel. Noch keine Ausfalls- erscheinungen; tau- bes Gefühl in den Beinen mit neuralgie- formen Beschwerden.	Mundschleimhaut hochrot, aufgelockert. Aphthen auf der Zunge, Ulcera an Gaumenbögen und Wangentaschen.	Bräunliche Verfärbg. der Haut. Hauttur- gor herabgesetzt. Haut dick, schuppig, ausgetrocknet. Vor- wiegend Hand- und Fußrücken.
6	1941	Kraft, Pauline 27 J. Pellagra.	Depressive Stimmung, Abgeschlagenheit. Pellagradepression in der Nervenlinik Leipzig festgestellt.	Keine Schleimhaut- veränderungen.	Hornkegel im ganzen Gesicht. Hyperkera- tose der Hände.
7	1941	Schilling, Elsa 60 J. Pellagra.	Psychische Störungen Pellagradepression in der Nervenlinik Leipzig festgestellt.	Keine Schleimhaut- veränderungen.	Rote Stellen an den Händen, die sich schwärzlich verfärb- ten und rissig wur- den. Schuppenbildg. am Rücken. Folliku- läre Hyperplasie an der Naso-Labialfalte.

besonders an den Knöcheln deutlich hervortreten, die Haut wird hier rauh, rissig und schuppig und braun-schwarz verfärbt. Beim weiteren Fortschreiten können diese Veränderungen auf die Unterarme übergreifen und sich dabei

belle 43.

Magen-Darm- beschwerden	Bemerkungen	Therapie	Blut			
			Hb.		Ery.	
			Aufn.	Entl.	Aufn.	Entl.
Täglich Durchfälle, häufig Erbrechen. Nach Fettbelastung reichlich Neutralfett im Stuhl. Anacidität.	1907 wegen Magenge- schwür operiert. Seit- dem dauerndes Er- brechen. Im Gesicht schmetterlingsför- mige, um Nase und Augen angeordnete Braunfärbung. Ef- fluoreszenzen im Ge- sicht stark hyper- keratotisch.	Insulin, Hefe, Na- teina, Pankreon. Ohne Erfolg, wird nach 5monatlich. Behand- lung wegen Psychose in die Heilanstalt Düren verlegt.	% 84	% 74	% 4,13	% 3,8
Keine.	—	Auf Cebion Rückgang der Pigmentation, tgl. 3 Ampullen.	100		4,98	
Keine.	Chronische Arthropathie der großen und kleine Gelenke. Schwere Kachexie.	2 ccm Betaxin und Cebion 1 ccm, ohne Erfolg, Exitus.	68		3,7	
Durchfällige Stühle seit Monaten.	Lebercarcinom. Me- tastasen in Leber, Milz, Becken, Pleura, Skelet und portalen Lymphknoten.	Keine Nicotinsäure.	68		—	
Täglich durchfällige Stühle. Beginn der Durchfälle vor 4 Wo- chen; hat in den letz- ten Wochen fast aus- schließlich von Weiß- brot und Butter ge- lebt.	—	Auf Nicobionbehand- lung (tgl. 2 × 1 ccm) rasche Abheilung der Hauterscheinungen. Nicobion 1 ccm = 0,1 g Nicotinsäure- amid.	75		4,27	
Täglich starke Durch- fälle (Anamnestisch seit 8 Wochen). Hist- aminrefr. Achylie.	—	Vorläufig noch keine Nicotinsäure.	89		4,35	
Starke Durchfälle (al- le 3 Stunden). Stuhl hell gefärbt. Anaci- dität.	—	Nicobion. Die follicu- läre Hyperplasie ist deutlich zurückge- gangen, auch die Bor- ken und Krusten an der Handinnenfläche.	76		3,6	

scharf gegen die gesunde Haut absetzen (Abb. 22 a u. b). Offenbar spielt die Belichtung bei der Anordnung der Veränderungen eine wesentliche Rolle. Im Gesicht, an Stirn, Kinn und Hals zeigen sich Pigmentierungen und Hyperkeratosen; die

sog. Hornkegel an der Nasolabialfalte, welche sich gut tasten lassen, sind wichtige frühzeitige Hinweissymptome. Diese Veränderungen können ohne therapeutische Eingriffe abheilen und nach Jahren neu auftreten.



a



b

Abb. 22 a und b. 30 Jahre alte Frau. Lebercarcinom. Sekundäre Pellagra. Braunpigmentierte Hyperkeratosen oberhalb des Handgelenks (Fall 4 der Tabelle 43).

Häufig gehen diesen Hautveränderungen Symptome von Seiten des Magen-Darmkanals voraus. Aphthen, geschwürige Prozesse im Munde, Entzündungen an den Papillen und Zungenbrennen leiten den Prozeß ein. Häufig wie auch in meinen Fällen haben schon monatelang Durchfälle bestanden,

die mit Verstopfung abwechseln können. Diese Durchfälle schwächen die Kranken außerordentlich. Sie werden matt, ermüden leicht und sind arbeitsunlustig.

Mit HESS THAYSEN glaube ich, daß alle Erkrankungen, die zu chronischen Diarrhöen Veranlassung geben, auch zu einer sekundären Pellagra führen können, besonders wenn sie sich mit Störungen der Magenfunktion (Achylie, Hypochylie) paaren. Auch dann, wenn die Magenfunktion durch Pylorusstenose oder Jejunostomie ausgeschaltet ist, ist eine Prädisposition für Pellagra gegeben. Die Zusammenhänge zwischen malignen Tumoren der Leber und des Darms und Pellagra bedürfen noch der Klärung. Es muß darauf hingewiesen werden, daß der Krebs besondere Anforderungen an den Kohlehydratstoffwechsel stellt.

Die Veränderungen von Seiten des Nervensystems betreffen das pyramidale und extrapyramidale motorische System und die peripheren Nerven. Häufig klagen die Kranken über polyneuritische Beschwerden. Pallidosträre Symptome im Sinne choreatischer Bewegungsstörungen, tickartige Zuckungen in den Extremitäten und im Gesicht werden beobachtet. Daneben kommen spastische Paresen mit Pyramidenzeichen und mit ataktischen Erscheinungen vor. Auch epileptiforme Anfälle, Pupillenstörungen, retrobulbäre Neuritis und Flimmerskotome sind beschrieben worden. Die anatomische Untersuchung deckt degenerative Veränderungen in der grauen Substanz des Gehirns und Rückenmarks auf. Die psychischen Veränderungen

werden, wie WAGNER betont, häufig durch ein pseudoneurasthenisches Symptomenbild, Nachlassen der Leistungsfähigkeit bei allgemeiner Unlust und erhöhter Reizbarkeit eingeleitet. Traumhafte Verwirrtheit mit haluzinatorischen Erlebnissen, schwere depressive Verstimmungszustände mit Angst und innerem Getriebensein kennzeichnen die sog. *Pellagra psychose*. WAGNER meint, daß auch der Psychiater auf Schwierigkeiten stößt, bei der Entscheidung, ob es sich um eine Schizophrenie oder eine Psychose bei Pellagra handelt. Erschwert wird diese Differentialdiagnose noch dadurch, daß es bei Insassen von Irrenanstalten infolge besonderer Ernährungsbedingungen und Eßgewohnheiten nicht selten zu einer sekundären Pellagra kommt.

Bei Fällen von sekundärer Pellagra, die in Mitteleuropa wohl vorwiegend zur klinischen Beobachtung kommen, empfiehlt es sich, die Nicotinsäure bzw. ihr Amid nicht peroral sondern intramuskulär (50—250 mg pro Tag) oder intravenös 100 mg in 1%iger Lösung, welche in mehreren Einzeldosen langsam zu injizieren sind, zu verabfolgen.



Abb. 23. 60jährige Frau mit Pellagra (Nr. 7 der Tabelle 43). Hyperkeratose an der Nasolabial- und Mantelfalte mit brauner Pigmentation. Hornkegelbildung angedeutet.

Ergänzend sei erwähnt, daß die Nicotinsäurearreicherung neuerdings auch bei Kranken mit *Hydroa aestivalis* und anderen Krankheiten mit Lichtüberempfindlichkeit empfohlen wird. Auch beim QUINCKESCHEN Ödem soll eine länger fortgesetzte Nicotinsäuremedikation eine wesentliche Besserung bringen. Aus der GRÜTZSCHEN Hautklinik in Bonn wird ferner über Heilerfolge bei einem Krankheitsbild berichtet, in dessen Symptomatologie die Lichtempfindlichkeit und die Porphyrinvermehrung im Harn eine bemerkenswerte Eigentümlichkeit darstellen, nämlich beim *Lupus erythematodes*. KÜHNAU gab bei seinen Kranken Nicotinsäureamid Merck in Tablettenform (0,2 g) oder in Form von subcutanen oder intramuskulären Injektionen (0,1 g). Der Erfolg war beim *Lupus erythematodes* oft ein überraschender: Die entzündlichen Erscheinungen, Infiltrate und hyperkeratotischen Schuppen gingen ebenso wie Teliangiektasien in wenigen Tagen zurück. Juckkreuz, Brennen und Hitzegefühl nahmen ab. Das gleiche beobachtete KEINING.

Als Beispiel der Beeinflussung der Hämatoporphyrinausscheidung durch Nicotinsäureamid gebe ich folgendes: Ein 48jähriger Viehhändler mit der polyneuritischen Form einer schweren Porphyrinurie mit Muskelatrophie scheidet im Tagesdurchschnitt im Harn Porphyrin aus:

Bei kohlehydratreicher Kost	15,8 mg
— 21 Tage — Mittelwert	
Bei der gleichen Kost mit Nicobion (täglich 0,2 g)	5,9 mg
— 7 Tage — Mittelwert	
Bei der gleichen Kost mit Lactoflavin (täglich 6 ccm)	11 mg
— 7 Tage — Mittelwert	

Es ist also unter der Nicotinsäurebehandlung zu einer deutlichen Verminderung der Harnporphyrine gekommen.

l) Vitamin B₆.

Fehlen in einer Kost alle Vitamine der B-Gruppe, mit Ausnahme des anti-neuritischen Vitamin B₁, so kann man mit ihr bei Ratten ein Krankheitsbild erzeugen, das der menschlichen Pellagra sehr ähnelt. Es kommt bei Ratten zum Wachstumsstillstand und zu einer symmetrischen ödematösen Hautentzündung an Vorder- und Hinterpfoten, Ohren, Nase und Mundwinkeln. Gleichzeitige Zufuhr von B₂ und B₆ soll diese Rattenpellagra heilen. Die Substanz wird als *Adermin* bezeichnet und ist eine Base der Formel C₈H₁₁NO₃, und zwar ein 3 Oxy, 4,5 di-(oxymethyl)-2-methylpyridin. Es ist in Hefe, Eigelb, Salat und Spinat, in Rindsleber und in Fischfleisch reichlich enthalten. B₆ soll in noch unbekannter Weise in den Schwefelstoffwechsel eingreifen. Bei menschlicher Pellagra soll der Schwefelgehalt der Fingernägel herabgesetzt sein. Ob das Vitamin B₆ mit dem Pellagraschutzstoff identisch ist, ist bis heute eine offene Frage.

m) Der Anämiefaktor.

Unter den lebenswichtigen akzessorischen Nährstoffen der B-Gruppe hat der von CASTLE entdeckte Anämiefaktor die größte praktische Bedeutung. Bekanntlich entwickelt der Anämiefaktor (Extrinsicfaktor) seine Wirkung erst nach Kuppelung an einem von der Magenschleimhaut abgesonderten Intrinsicfaktor, welcher in der Leber gestapelt wird. Fehlt der Anämiefaktor in der Nahrung bei erhaltender Produktion des Intrinsicfaktors, so sollen megalocytäre hyperchrome Anämien entstehen, welche durch Hefe beeinflussbar sind. Die Klärung der Bedeutung beider Faktoren ist im Tierversuch bis heute nicht

möglich. Als Testobjekt kann allein der an perniziöser Anämie erkrankte Mensch dienen. Die physiologischen Prozesse, welche bei dem Zusammenwirken des Extrinsic- und Intrinsicfaktors wirksam werden, sind bis heute noch undurchsichtig. Wenn einer dieser beiden noch hypothetischen Faktoren fehlt, kann die Substanz, deren Aufgabe es ist, zu Erythropoese zu steuern, nicht gebildet werden. Vom gesunden Organismus wird dieser Stoff in der Leber gestapelt, wodurch die antianämische Wirkung der Leberextrakte erklärt wird. CASTLE meint, daß die echte menschliche Perniciosa durch das Fehlen des Magenfaktors bedingt sei, welche infolge der Schleimhautatrophie nicht gebildet werden kann.

Normaler menschlicher Magensaft bildet mit Muskelfleisch zusammengebracht eine Substanz, welche Perniciosakranken einverleibt, dieselben heilt. Magensaft von Kranken mit perniziöser Anämie ist nicht imstande, aus Muskelfleisch den Antiperniciosafaktor zu entwickeln.

Die Leberpräparate bewirken bei der perniziösen Anämie eine erstaunlich rasche Wandlung in der cellulären Zusammensetzung des Knochenmarks. Die Proerythroblasten und die Megaloblasten fallen schon nach 24 Stunden auf fast normale Werte zurück, während gleichzeitig die Normoblasten sich erheblich vermehren. Die Untersuchungen von HORST MÜLLER stehen in Übereinstimmung mit denen von SEGERDAHL und HENNING, ROHR und FLESCHL. Die rasche Verminderung der großen basophilen Erythroblasten und Megaloblasten unter der Lebertherapie wird als erstes Symptom einer beginnenden Normalisierung des entarteten Perniciosa-Knochenmarks aufgefaßt. Es handelt sich wahrscheinlich dabei um eine beschleunigte Umwandlung oder Ausreifung der jugendlichen Erythroblasten und Megaloblasten in normale Zellen.

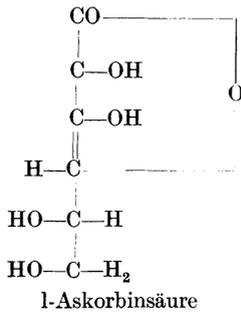
3. Störungen infolge Mangels des Vitamin C (antiskorbutisches Vitamin; Ascorbinsäure).

Das Fehlen des Vitamin C — der Ascorbinsäure — bedingt den *Skorbut*. Die Geschichte der skorbutischen Erkrankung lehrt, daß sie vor allem zu Kriegzeiten, bei Belagerungen, bei Mißernten und Hungersnot und gelegentlich von Entdeckungsreisen auftrat. So hat z. B. VASCO DE GAMA auf seiner Großindienreise die Hälfte seiner Schiffsbesatzung an Skorbut verloren. Bei der Belagerung von Paris 1871 und während des Weltkrieges sind in Österreich, auf dem Balkan und in Rußland gehäufte Fälle von Skorbut beobachtet worden. Aber auch Einzelerkrankungen kommen vor. Es ist eine jahrhundertealte Erfahrung, daß der Skorbut besonders dann auftritt, wenn die Wahl der Kost nach Art und Menge beschränkt ist. Ebensolange ist bekannt, daß ein Wechsel in der Ernährung im Sinne der vermehrten Zufuhr von frischen Gemüsen und Früchten den Skorbut rasch heilt. Die Volkserfahrung hat auch schon lange die besondere Heilkraft einzelner Nahrungsmittel, z. B. der Zitrone, oder bestimmter Auszüge, z. B. solchen aus frischen Kiefernadeln, herausgefunden. Sowohl die Zitrone wie die Kiefernadeln sind, wie wir heute wissen, besonders reich an Ascorbinsäure. Wegen seines epidemischen Auftretens hat man den Skorbut lange Zeit auch als Folge einer Vergiftung angesehen.

Erst die experimentell am *Meerschweinchen* durchgeführten Untersuchungen von HOLST und FRÖHLICH haben den bindenden Beweis erbracht, daß der Skorbut eine Vitaminmangelkrankheit ist. Es gelang ihnen durch Vitamin-C-freie Kost, welche im wesentlichen aus Gerstengraupen und Weißbrot unter Fortlassung des Grünfutters bestand, beim Meerschweinchen eine Krankheit zu erzeugen, die dem menschlichen Skorbut in allen wesentlichen Punkten entspricht.

a) Chemie des Vitamin C.

Nachdem es 1918 von SZENT GYÖRGYI gelungen war, das Vitamin C aus der Nebenniere des Hundes zu isolieren, gelang es 6 Jahre später REICHSTEIN dasselbe auf dem Wege über die l-Arabinose synthetisch darzustellen. Das Vitamin C oder die Ascorbinsäure hat die Bruttoformel $C_6H_8O_6$ und ist als ein Hexuronsäurederivat aufzufassen.



Die Konstitutionsformel ist die nebenstehende.

Die jetzt allgemein als Ascorbinsäure bezeichnete Substanz wird durch Oxydation leicht zerstört. Das ist der wahrscheinliche Grund für den raschen Verlust unserer Nahrungsmittel an Ascorbinsäure beim Lagern und Konservieren. Die nahe Beziehung der Ascorbinsäure zu den Kohlehydraten des tierischen Körpers führt zu der Annahme, daß der Säugetierorganismus imstande ist, das Vitamin C selbst zu produzieren: Außer dem Menschen, dem Affen und dem Reh sind alle daraufhin untersuchten Tiere imstande.

Vitamin C in der Leber zu bilden.

Unter den zahlreichen physiologischen und pharmakologischen Eigenschaften der Ascorbinsäure ist vielleicht die wichtigste die *Aktivierung* verschiedener *Fermente*. Hiermit hängt auch die *gerinnungsfördernde* Wirkung der Ascorbinsäure zusammen, insofern sie das Thrombin aktivieren kann.

BÖGER und MARTIN, BÖGER und SCHRÖDER, GRUNKE und OTTO berichten neben anderen Autoren, daß die Vitamin C-Zufuhr die Blutungen *thrombopenischer* und *hämophiler* Genese günstig beeinflusst. Auch bei der Behandlung von Metrorrhagien und bei Lungenblutungen werden durch Zufuhr von Vitamin C günstige Erfolge berichtet (VOGT und HASSELBACH). KOHL hat sich auf meine Veranlassung mit der experimentellen Beeinflussung von Ascorbinsäure und Gemischen

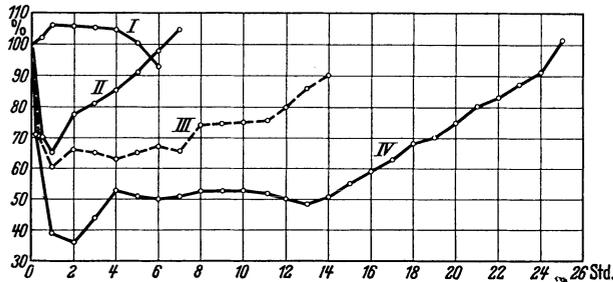


Abb. 24. Verkürzung der Reaktionszeit des hämolysierten Venenblutes des Kaninchens nach *intramuskulärer* Injektion einer Mischung von Histidinmonochlorhydrat, Ascorbinsäure und Calcium und der einzelnen Komponenten dieser Mischung. Mischungsverhältnis: 0,04 g Histidinmonochlorhydrat, 0,1 g Ascorbinsäure, 0,2 g Calciumgluconat. Kurve I = 0,2 g Calciumgluconat. Kurve II = 0,1 g Ascorbinsäure. Kurve III = 0,04 g Histidinmonochlorhydrat. Kurve IV = 0,04 g Histidinmonochlorhydrat + 0,1 g Ascorbinsäure + 0,2 g Calciumgluconat.

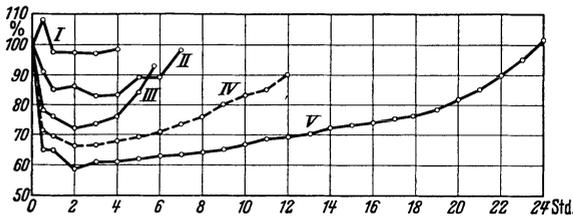


Abb. 25. Verkürzung der Reaktionszeit des hämolysierten Venenblutes des Kaninchens nach *intravenöser* Injektion einer Mischung von Histidinmonochlorhydrat, Ascorbinsäure und Calcium und der einzelnen Komponenten dieser Mischung. (Mittelwerte aus 3 Beobachtungsreihen.) Mischungsverhältnis: 0,04 g Histidinmonochlorhydrat, 0,1 g Ascorbinsäure, 0,2 g Calciumgluconat. Kurve I = 0,2 g Calciumgluconat. Kurve II = 0,1 g Ascorbinsäure. Kurve III = 0,04 g Histidinmonochlorhydrat + 0,1 g Ascorbinsäure. Kurve IV = 0,04 g Histidinmonochlorhydrat. Kurve V = 0,04 g Histidinmonochlorhydrat + 0,1 g Ascorbinsäure + 0,2 g Calciumgluconat.

der Ascorbinsäure mit Histidinmonochlorhydrat befaßt. Ich gebe zwei seiner Kurven hier wieder, welche die Verkürzung der Reaktionszeit des hämolysierten Kaninchenvenenblutes nach intravenöser Injektion von Ascorbinsäure,

Calcium, Histidinmonochlorhydrat und der Mischung dieser Komponenten demonstrieren sollen. Es zeigt sich, daß die Ascorbinsäure sowohl nach intravenöser als auch intramuskulärer Injektion eine deutliche Einwirkung auf die Reaktionszeit des hämolytierten Kaninchenvenenblutes hat. Durch Mischung mit Histidin und Calciumgluconat wird diese Wirkung allerdings erheblich

verstärkt. Die gleichen Erfahrungen machte KOHL auch bei der Behandlung der Hämophilen, wobei bemerkenswerterweise die Blutgerinnungszeit des Capillarblutes immer stärker beeinflußt wurde als die des Venenblutes. Diese Erfahrungen wurden später von SCHWENKENBECHER an der Leipziger Klinik bestätigt. Wie die Untersuchungen KOHLS zeigen, ist die Wirkung der Ascorbinsäure auf die Gerinnungsvorgänge eine *relativ flüchtige*: Sie hält nach Injektion von 0,1 g Ascorbinsäure beim Kaninchen etwa 6 Stunden an. Unter „Reaktionszeit“ wird in den Kurven der Abb. 24 und 25 die Zeit von der Blutnahme bis zum Zeitpunkt der ersten Fibrinbildung verstanden.

BÖGER und SCHRÖDER sahen eine hämostyptische Wirkung des C-Vitamins auch bei hämorrhagischer Nephritis, Icterus simplex und Peliosis rheumatica.

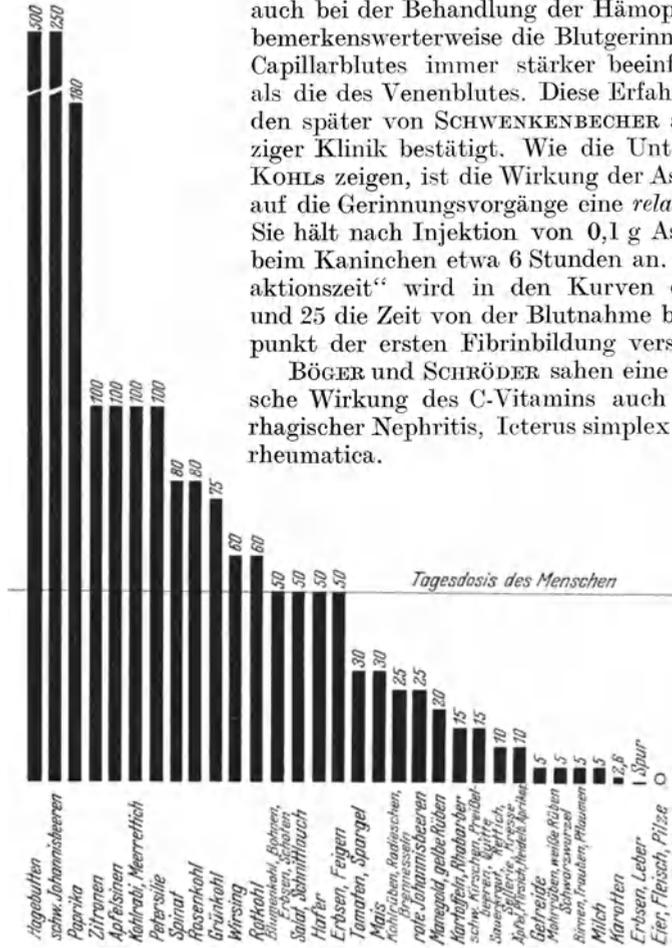


Abb. 26. Vitamin C in Lebensmitteln (mg Ascorbinsäure/100 g) (nach DILLER).

b) Das Vorkommen des Vitamins C in Lebensmitteln.

Wie Abb. 26 nach DILLER zeigt, ist das Vitamin C unter den pflanzlichen Produkten unserer Nahrung weit verbreitet. An erster Stelle stehen Hagebutten und Johannisbeeren, dann folgen Paprika, Zitronen und Apfelsinen. Es wird angenommen, daß die Ascorbinsäure nur im lebenden pflanzlichen Gewebe vorkommt. In getrockneten Samenkörnern, in denen der Stoffwechsel erloschen ist, verschwindet das Vitamin C, um beim Keimen der Samen wieder in Erscheinung zu treten. Auch in menschlichen und tierischen Organen ist Vitamin C nachgewiesen. In besonders hoher Konzentration wurde es von SZENT-GYÖRGYI in der Nebenniere gefunden.

Daß im Muskelfleisch, wie es nach DILLERS Tabelle (s. S. 763) den Anschein hat, gar keine Ascorbinsäure vorhanden sein soll, ist nach den Erfahrungen von Polarforschern unwahrscheinlich. Sie konnten sich nämlich bei ausschließlicher Ernährung mit frischem Fleisch und den Organen auf der Jagd erbeuteter Tiere lange Zeit vom Skorbut vollständig frei halten.

c) Der Vitamin C-Bedarf des Menschen.

Die Frage, wie groß der *tägliche Bedarf* des Menschen an Ascorbinsäure ist, wird gegenwärtig stark diskutiert. Nach STEPP, KÜHNAU und SCHROEDER sollen wir mindestens 50 mg Vitamin C uns täglich zuführen, um gesund zu bleiben, während RIETSCHEL der Überzeugung ist, daß der Mensch bei wesentlich geringeren Mengen (etwa 10—15 mg) gesund und leistungsfähig bleiben kann. RIETSCHEL weist auf die Erfahrungen von STEFANSSON und ANDERSON hin, welche sich während 400 bzw. 430 Tagen nur von Fleisch ernährten. Diese beiden Arktisforscher lebten ausschließlich von Fleisch vom Rind, Schwein, Lamm, Kalb und Huhn. Sie aßen außerdem Hirn, Leber, Nieren, Knochenmark und Fett und Speck. In ihrer Nahrung entfielen auf Eiweiß 100—140 g, auf Fett 200—300 g und geringe Mengen Kohlehydrate aus Glykogen. Sie bleiben bei dieser Kost vom Skorbut vollständig verschont. RIETSCHEL hat an seinen Mitarbeitern MENSCHING und SCHICK eigene Versuche über Vitamin-C-freie Ernährung durchgeführt: bei MENSCHING für eine Zeitdauer von 100, bei SCHICK für eine Zeit von 160 Tagen. Beide Probanden blieben während der ganzen Dauer des Versuchs vollständig gesund. Es wurden bei dieser Gelegenheit auch Bestimmungen des Vitamin C im Blutplasma durchgeführt. Die C-Werte sind dabei praktisch auf 0 abgefallen (genau 0—0,05 mg-%). Wie hoch der Spiegel beim echten menschlichen Skorbut liegt, ist unbekannt. RIETSCHEL nimmt an, daß beim echten Skorbut Ascorbinsäure im Blute fehlt.

In jüngster Zeit ist vor allem durch Bemühungen von WACHHOLDER ein gewisser Wandel in der Auffassung von dem Wirken der Vitamine eingetreten. WACHHOLDER kennzeichnet diesen Wandel damit, daß die bisherige *statische* Auffassung einer *dynamischen* hat weichen müssen. Bisher glaubte man, daß es lediglich auf die Wahrung eines gewissen Bestandes an Vitaminen ankomme. Krankheitserscheinungen, welche auf Vitaminmangel beruhen, sollen allein durch Ausgleich dieses Mangels behoben werden. Demgegenüber werden jetzt Meinungen laut, die dahin gehen, daß es bei den Vitaminen nicht auf den *Bestand* ankommt, sondern auf den *Umsatz* im Rahmen des Zellstoffwechsels, zu dessen wichtigsten Katalysatoren sie gehören. Der Umsatz des Vitamin C ist wieder gebunden an das Vorhandensein von Oxydasen; solche Oxydasen sind in verschiedener Menge in der Frischnahrung (Obst, Salat) enthalten. Durch Oxydation in der Hitze werden sie zerstört. Fehlt es an Vitamin C und gleichzeitig an Oxydasen, so kommt es zu Veränderungen im O₂-Verbrauch. BAUCKE, BRIEGER und WACHHOLDER sehen die *Änderungen im Grundumsatz als feinstes Kriterium* mangelnder Versorgung mit Vitamin C an. Die Beurteilung von C-Hypovitaminosen wird durch Feststellungen von WACHHOLDER, BAUCKE und PODESTÀ noch schwieriger, die dahin gehen, daß im Organismus insbesondere bei mangelhafter Zufuhr mit der Nahrung Vitamin C entstehen kann.

Vitamin C-Mangelsymptome bei ausreichender Zufuhr können auch durch Darmparasiten hervorgerufen werden, dadurch, daß die Stoffwechselprodukte von Eingeweideninneren eine oxydative Zerstörung des Vitamin C herbeiführen, wie DÖRLE nachgewiesen hat.

Die praktisch wichtige Konsequenz aus allen diesen Erfahrungen ist, daß man als Regel für den *tätigen Menschen* mit einem Bedarf von 50 mg Ascorbin-

zu Blutungen und Schmerzen. Diese Veränderungen sind aber für den Skorbut nicht charakteristisch. Wir sehen sie in ganz gleicher Weise z. B. bei akuten Leukämien und Agranulocytose. Im weiteren Verlauf der Erkrankung treten Blutungen in die Muskulatur auf. Auch unter der Knochenhaut können sich Blutergüsse ausbreiten. Die Muskeln, besonders der Waden, sind druckschmerzhaft. Die Schmerzen in der Muskulatur der unteren Extremitäten zwingen die Kranken eine besondere Haltung, die Seiltänzerstellung einzunehmen.

Sind die Hautblutungen ausgedehnter, so entwickelt sich ein petechiales Exanthem, wobei die Haut und das subcutane Gewebe stark wasserhaltig oft ödematös werden. In einzelnen Epidemien wird auch eine Hyperkeratosis an der Haut beschrieben. In den späteren Stadien der Erkrankung treten Kreislaufsymptome in den Vordergrund. Die Kranken leiden häufig an Ohnmacht, Herzklopfen und Dyspnoe. Das Herz ist vergrößert, der Puls klein und schnell. Zu den Hautveränderungen gesellen sich blutig-seröse Ergüsse in die Pleura, das Perikard und die großen Gelenke. Schließlich treten enteritische Symptome mit blutig-schleimigen Entleerungen hinzu. In diesem letzten Stadium der Erkrankung entscheidet das Hinzutreten infektiöser Komplikationen das Schicksal der Kranken. Der Tod ist wohl in der Regel auf das Versagen des Kreislaufs zurückzuführen.

Nachtblindheit, wie ich sie auch gelegentlich bei ödemkranken russischen Kriegsgefangenen beobachtet habe und tetanische Symptome gehören *nicht* zum Bilde des klassischen Skorbut. Der klassische Skorbut des 18. Jahrhunderts, welcher besonders als *Schiffsskorbut* bekanntgeworden ist, hatte eine Sterblichkeit von 50—70%.

e) Sporadischer Skorbut.

Neben der epidemischen kommt auch eine *sporadische* Form des Skorbut vor. An der Leipziger Klinik wurden in dem letzten Dezennium bei einem Zugang von rund 70000 Kranken 18 Skorbutfälle beobachtet. Mit 3 Ausnahmen waren alle Kranken über 40 Jahre alt. Die Hälfte der Kranken stand im 7. Lebensdezennium. Fast immer ist in Krankengeschichten ein Nährschaden vermerkt. Oft sind es soziale Gründe, welche die alten Leute — häufig Rentner — veranlassen sich nur von „Brot, Fett und Kaffee“ zu ernähren. Auch ältere verwitwete Männer erkranken nicht selten an Skorbut, weil sie ihre Mahlzeiten häufig ausschließlich aus Konserven bereiten. Gelegentlich haben sie sich wegen ihres „schlechten Magens“ selbst eine Diät zusammengestellt, welche vorwiegend aus Schleim- und Mehlsuppen bestand. In allen Krankengeschichten wird daraufhin gewiesen, daß seit vielen Monaten kein frisches Obst und Gemüse, keine Salate in der Kost vertreten waren. 15 von unseren 18 Kranken zeigten die typischen Veränderungen an der Mundschleimhaut und an der Gingiva. Bei allen Kranken waren Petechien und Suggilationen, kleinfleckige Hauthämorrhagien vorhanden, die in der Hälfte der Fälle auf die unteren Extremitäten beschränkt blieben. Mehrmals werden ausgedehnte Hautblutungen, welche in eine gelb bis grün-violette Verfärbung übergegangen waren, vermerkt. Gelegentlich treten auf leichten Druck schon schmerzhaft Blutungen auf. Bei einem 56jährigen Mann, der seit vielen Jahren nur von „Semmeln, Wurst und Bier“ gelebt hatte, wird außer ausgedehnten Blutungen an den Streckseiten der Oberarme, einem handtellergroßen Hämatom am linken Unterschenkel und Blutungen an beiden Fußknöcheln eine *Hyperkeratose der Haarbälge* vermerkt. Hier handelt es sich also offenbar um eine Poly-Avitaminose mit pellagrösen Zügen. Das RUMPEL-LEEDESche Phänomen ist nur ausnahmsweise (im ganzen in 4 von 18 Fällen) positiv. Nur einmal wird Blut im Harn gefunden. Okkultes Blut im Stuhl 3mal.

säure rechnet und einen Teil davon mit *frischer pflanzlicher Nahrung*, welche die Vitaminoxidasen enthält, abdeckt. Es ist bei der Diskussion der Frage des C-Vitaminbedarfs nicht entscheidend, welche C-Menge den Skorbut verhütet, sondern welche Menge Ascorbin den Menschen bei hoher körperlicher Beanspruchung *voll leistungsfähig* erhält.

Wichtige Beziehungen zwischen *Vitamin C-Stoffwechsel* und *Mineralhaushalt* haben GABBE, HORST und WALLIS aufgedeckt: Ist der Organismus mit Vitamin C gesättigt, so bewirken Kochsalzzulagen von 5–10 g zur gewohnten askorbinsäurehaltigen Kost eine erhebliche Mehrausscheidung von Vitamin C. Zulagen von Kalium oder Calciumsalzen haben unter den gleichen Bedingungen einen Rückgang der Ausscheidung von Vitamin C zur Folge, der auf eine vermehrte Speicherung des Vitamins im Körper unter dem Einfluß dieser Salze hinweist (Abb. 27).

Auch die Pigmentbildung soll durch die Ascorbinsäure gesteuert werden. Werden Gewebsschnitte mit pigmentbildenden Hautzellen in eine Lösung von Dioxyphenylalanin gelegt, so tritt eine Dunkelfärbung ein. Dieselbe soll durch Ascorbinsäure aufgehoben werden. Organe, welche mit dem Pigmentstoffwechsel in Beziehung stehen (Nebenniere, Hypophyse, Haut) enthalten besonders viel Ascorbinsäure.

Pathologische Pigmentierungen sollen durch reichliche Gaben von Vitamin C gemildert werden. MORAWITZ hat auf Beziehungen zwischen Bildung und Ablagerung pathologischer Pigmente und hypovitaminotischer Zustände hingewiesen.

Auch auf die Blutregeneration soll die Ascorbinsäure einwirken. Bei allen diesen Untersuchungen ist nicht mit genügender Schärfe unterschieden worden zwischen der physiologischen Bedeutung des Vitamin C als akzessorischem Nährstoff und einer pharmakologischen oder pharmakodynamischen Wirkung größerer Mengen von Ascorbinsäure. Eine *toxische* Wirkung der Ascorbinsäure ist selbst bei hochgradiger Überdosierung nicht bekannt.

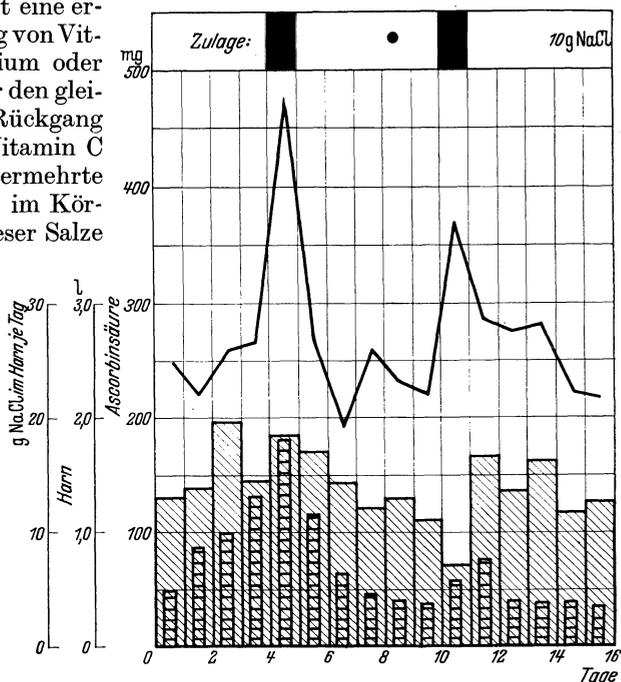


Abb. 27. Einfluß von Kochsalzzulagen auf die Ascorbinsäureausscheidung beim Menschen nach GABBE, HORST und WALLIS.

d) Die Klinik des Skorbut.

Skorbutkranke machen einen niedergeschlagenen, müden, willenlosen Eindruck. Ihre Haut ist blaß oder blaßgelb, trocken, schuppt leicht und neigt zu Bildung leichter Blutungen und livider Flecken. Das Zahnfleisch ist dunkelrot, weich und besonders in der Umgebung cariöser Zähne geschwollen. Die Zähne tauchen in dem blaurot geschwollenen Zahnfleisch unter. Es kommt beim Kauen

Alle unsere Kranken mit *sporadischem* Skorbut zeigten eine mehr oder weniger hochgradige Anämie. Ein Drittel der Fälle hatte um 50% Hämoglobin und weniger. Der niedrigste Hämoglobinwert betrug 35% bei 1,93 Mill. roten Blutkörperchen. Der Färbeindex lag zwischen 0,9 und 1, die Senkungszeit war meist der Anämie entsprechend beschleunigt, die Thrombocytenzahl war in 5 Fällen vermindert, sonst normal. Ein 78jähriger skorbutischer Greis starb an allgemeiner Arteriosklerose, ein 58jähriger Patient mit Skorbut an Lungen- und Darmtuberkulose. Alle übrigen Kranken wurden durch eine vitaminreiche Kost meist unter Zugabe von Ascorbinsäure geheilt oder weitgehend gebessert entlassen. Im ganzen gesehen hat sich bei unseren Kranken mit sporadischem Skorbut die Ascorbinsäuretherapie vorzüglich bewährt. Allerdings wurden neben der Ascorbinsäure regelmäßig frisches Obst, Gemüse und Salate verabreicht, also auch Vitaminoxidasen zugeführt. Hier sei noch eine wichtige Beobachtung NIEDERBERGERS, welche WACHHOLDER zitiert, angeführt: Ein Polarforscher wurde bei *oxydasefreier* Kost trotz täglicher Zufuhr von 100 mg Vitamin C leistungsschwächer und erkrankte schließlich an Skorbut. Die Krankheit schwand erst nach Zufuhr von oxydasehaltigem Obst. Ascorbinsäure allein hatte diesen Mann also nicht vor Skorbut schützen können.

Mit Recht betont STEPP, daß es heute noch zweifelhaft ist, ob man von einer einheitlichen Pathogenese des Skorbut sprechen kann. Besonders bei den an der Leipziger Klinik beobachteten Fällen von *sporadischem* Skorbut kommen sicher verschiedene Nährschäden in Frage. Die gelegentlich beim Skorbut beobachteten *Ödeme* lassen daran denken, daß auch Nährschäden infolge langdauernder Aufnahme biologisch nicht vollwertigen Eiweißes im Spiele sind, wie wir sie bei der Ödemkrankheit beobachtet haben. Auch werden von den Autoren einzelne führende Symptome in sehr verschiedener Häufigkeit gefunden. Während bei den Fällen von sporadischem Skorbut der Leipziger Klinik das RUMPEL-LEEDESche Phänomen nur ausnahmsweise positiv gefunden wurde, finden andere Autoren es in der *Regel* positiv. Übereinstimmung herrscht darüber, daß die Leukocytenzahlen und die Gerinnungszeit normal sind. Die Thrombocytenzahl wird meist nicht vermindert gefunden, während wir in mehreren Fällen eine sichere Verminderung feststellen konnten.

Daß bei großen Blutungen in die Muskulatur, das subcutane Gewebe, in die Haut, in die Gelenke und unter das Periost auch Temperaturerhöhungen auftreten können, ist nicht verwunderlich. Ich halte das *skorbutische Fieber* für ein sog. Resorptionsfieber. Sicher scheint mir, daß dieses skorbutische Fieber ohne irgendeine sekundäre Infektion auftreten kann. Ein *Milztumor* fehlt bei unkomplizierten Fällen. Seltene Lokalisationen der Blutungen sind das *innere Ohr*, die *Nervenstämme* und der Darm. Blutungen ins Ohr können den MENIÈRESchen Symptomenkomplex auslösen. Blutungen in die Nervenstämme bedingen schwerste Neuralgien. Darmblutungen können zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten dann führen, wenn andere Hinweissymptome auf den Skorbut fehlen.

f) Die C-Hypovitaminose.

Das klinische Bild der C-Hypovitaminose ist wenig scharf umrissen. Depressive Stimmungen, Inappetenz, Unlust zu körperlicher und geistiger Tätigkeit, Unentschlossenheit bei allgemeiner Hinfälligkeit und körperlicher Schwäche sollen Hinweissymptome auf die C-Hypovitaminose darstellen. Die Veränderungen der Haut, ihre Blässe und Trockenheit, Neigung der Mundschleimhaut zu Blutungen, besonders beim Zahnputzen können den Verdacht einer C-Hypovitaminose schon besser stützen, besonders dann, wenn die Interdentalpapillen geschwollen und blau rötlich verfärbt sind. Man wird sich aber immer erst dann

entschließen, einen Nährschaden auf dem Gebiete der Vitamin C-Versorgung anzunehmen, wenn durch Untersuchung des Blutes und des Harns eine C-Hypovitaminose sichergestellt ist. Die Mittelwerte für Vitamin C liegen zwischen 8 und 12 mg pro Liter Blut. Die Werte können bei reichlicher Obst- und Gemüsekost auf 14 mg-% ansteigen. Werte unter 4 mg-% werden als pathologisch angesehen. Im Harn kann der Ascorbinsäurewert auf 8—10 mg in 24 Stunden absinken. Bei der Hypovitaminose nimmt STEPP einen Wert von 10—15 mg an.

Es ist verständlich, daß die gesteigerte Kenntnis und das erhöhte Interesse für die Vitaminfragen überhaupt dazu führte, eine ganze Reihe von Krankheitserscheinungen aus dem Gebiete der inneren Medizin als *präskorbutische*

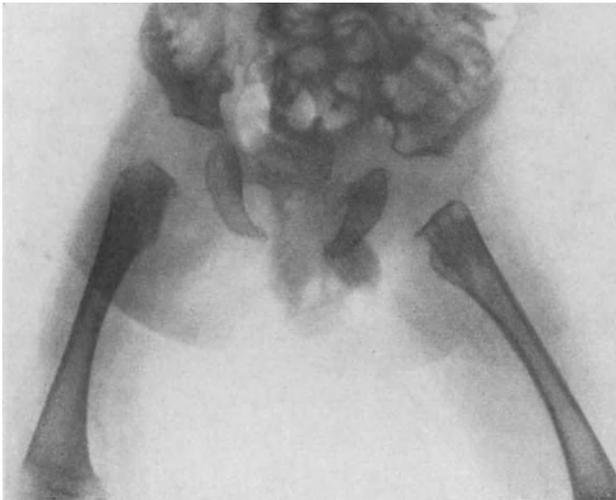


Abb. 28. K. K., 9 Monate alt, schwerer Skorbut. Trümmerfeldzone, darunter Aufhellung der Gerüstmarkzone am Schaftende des linken Femur. Knochenkerne fehlen.

Symptome angesehen werden. Man weist darauf hin, daß bestimmte Darmbakterien der Coli- und Parathyphusreihe imstande sind, die Ascorbinsäure rasch zu zerstören, oder daß überhaupt bei Erkrankungen verschiedenster Ätiologie der Vitamin C-Bedarf erheblich erhöht ist. Ferner enthalten manche Diätvorschriften der älteren Zeit, welche als Schonungskuren für Magen-Darmerkrankungen verordnet wurden, wenig oder kein Vitamin C. Ob es berechtigt ist, die Frühjahrmüdigkeit, die erhöhte Anfälligkeit für

gastroenteriale oder pulmonale Infekte schon als den Ausdruck eines hypovitaminotischen Symptomenkomplexes anzusehen, scheint mir im Einzelfalle noch einer näheren Begründung zu bedürfen. Daß unsere Nahrung im Winter ganz allgemein vitaminarm ist und der Körper im Frühjahr gegen Infektionen weniger widerstandsfähig wird, soll nicht bestritten werden.

g) Infantiler Skorbut.

Ganz ähnliche Symptome können sich auch beim *infantilen Skorbut* entwickeln. Auch hier beginnt die Krankheit mit Unlustgefühlen, Appetitlosigkeit und starker Schmerzhaftigkeit der Beinmuskulatur. Es treten Schwellungen auf, welche durch Muskelblutungen oder solche periostalen Charakters bedingt sind. Auch Ödeme an den Fußrücken werden beobachtet. Sind Zähne vorhanden, so treten, ganz wie beim Skorbut der Erwachsenen, schwammige, blutige Schwellungen in ihrer Umgebung auf. Das Zahnfleisch wird ulcerös, die Zähne können lose werden und schließlich ganz ausfallen. Die Körpertemperatur ist in der Regel normal. Nur bei der Resorption großer Blutergüsse kommt es zu fieberhaften Reaktionen. Der kindliche Skorbut wird auch als *MÖLLER-BARLOWSche Krankheit* beschrieben. Ihre Ursache wird in langdauernder Ernährung der Kinder mit hochsterilisierter Milch, mit künstlichen Milch-

präparaten oder schließlich mit **Kindermehl** als **Hauptnahrung** gesehen. Bewiesen wird diese Auffassung durch die **experimentellen Erfahrungen** an jungen Affen. Füttert man diese mit kondensierter Milch, so erkranken sie unter den gleichen Erscheinungen und Symptomen wie die Kinder mit **BARLOWScher Krankheit**.

Unter den Symptomen stehen die *Knochenveränderungen* an erster Stelle. Sie führen häufig zu starken Schmerzen, welche das Kind bewegungsunfähig machen. Fehlen spontane Schmerzen, so kann ein Druck auf die Femurepiphysen einen blitzartigen Schmerz auslösen, der die Kinder zum Spreitzen der Beine veranlaßt. Die Auftreibungen an der Knorpelknochengrenze der Rippen bedingen den sog. skorbutischen Rosenkranz. Die Abbildung 28, die ich **BEUMER, Göttingen**, verdanke, zeigt die röntgenologischen Veränderungen an den Epiphysen des Femur.

Man erkennt die Trümmerfeldzone mit darunterliegender Aufhellung der Gerüstmarkzone am Schaftende des linken Oberschenkels. Die Knochenkerne fehlen. Schon 8 Tage nach Zufuhr frischen Zitronensaftes sieht man die charakteristischen Ringschatten um die Knochenkerne auftreten (Abb. 29). 25 Tage später ist der schwere Skorbut bei diesem 9 Monate alten Kinde geheilt. Der zirkuläre Schattensaum um die Knochenkerne ist noch deutlich, die Trümmerfeldzone vollständig verschwunden (Abb. 30). Die Störungen im Knochenbau können gelegentlich zu *Frakturen* führen. Superiostale Blutungen führen zu starken Schwellungen an den Extremitäten. Abb. 31 zeigt ein solches superiostales Hämatom bei einem 10 Monate alten Kinde mit mittelschwerem Skorbut. Außer den Hämatomen, die den ganzen Tibiaschaft begleiten, läßt die Abb. 31 die charakteristische Konturierung der Epiphysenkerne erkennen. Neben superiostalen Blutungen kommen beim Kleinkinde und älteren Kinde auch *Muskelblutungen* vor. Auch Blutungen in die



Abb. 29. Derselbe 8 Tage nach Zufuhr frischen Zitronensaftes. Auftreten der charakteristischen Ringschatten um die Knochenkerne.



Abb. 30. Derselbe, 25 Tage später, geheilt. Zirkulärer Schattensaum um Knochenkerne noch deutlich. Trümmerfeldzone verschwunden.

Schleimhäute der einzelnen Organe werden beschrieben. Die *Hautblutungen* sollen beim Kinde im Gegensatz zum Erwachsenen meist auf die obere Körperhälfte lokalisiert sein. Bei starker Blutungsneigung der *Darmschleimhaut* kann es zu ruhrartigen *blutigen Durchfällen* kommen. Auch Erythrocyturie ist beobachtet worden. Von einzelnen Autoren wird über das Vorkommen einer echten *Glomerulonephritis* berichtet. Während beim Erwachsenen merkwürdigerweise die Capillaren wohl Blut austreten lassen, nie aber größere Mengen Plasma, so daß also

Ödembildungen nicht vorkommen, hat man beim Säuglingskorbut nicht selten *Lidödeme* und eine Gedunsenheit des ganzen Gesichts, gelegentlich auch prätibiale Ödeme beobachtet.

Die starken Gewichtsschwankungen der skorbutkranken Säuglinge weisen auf Störungen im Wasserhaushalt hin. Sowohl beim manifesten wie latenten Skorbut der Kinder wird eine starke Anfälligkeit beobachtet, welche bei Verkennung des Grundleidens dem Kinde gefährlich werden können.



Abb. 31. W. Sch., 10 Monate alt. Mittelschwerer Skorbut in Heilung begriffen. Subperiostale Hämatome längs des Tibiaschaftes. Charakteristische Konturierung der Epiphysenkerne.

h) Die Therapie des Skorbut.

Für die Therapie des Skorbut ist die Erkenntnis von großer Bedeutung, daß die perorale Eingabe von *reinem* Vitamin C selbst bei täglicher Zufuhr von 100 mg versagen kann. Die Ursachen dieses Versagens sind in zwei Richtungen zu suchen. Erstens genügt das reine Vitamin C offenbar nicht, um die inter-

mediären Umsetzungen des Vitamin C in Gang zu bringen. Es müssen auch die Oxydasen gleichzeitig vorhanden sein. Daher erscheint es zweckmäßig, neben großen Gaben von Vitamin C (300—500 mg pro Tag) *frische Nahrung* in Form von Obst und Gemüse zuzugeben. Seit langem kennt man die gute Wirkung von Citronen und Apfelsinen, besonders reich an Vitamin C sind die heimischen Hagebutten, aus denen man zweckmäßig ein Mus bereitet, das während der ganzen Kur gereicht werden soll. Auch die Kartoffeln sind ein guter Vitamin C-Träger. Diese Frischkostdiät enthält neben dem Vitamin C Oxydasen, welche wie WACHOLDER vor allem zeigte, für das Wirksamwerden des Vitamin C im Stoffwechsel von ausschlaggebender Bedeutung sind. Der zweite Grund, warum die perorale Verabreichung von reinem Vitamin C versagt, ist die Tatsache, welche STEPP und SCHRÖDER zuerst betonten, daß chemische und bakterielle Einflüsse das Vitamin C im Magendarmkanal schädigen und unwirksam machen können. Man wird in solchen Fällen das Vitamin C intravenös oder intramuskulär als Natriumsalz der Ascorbinsäure zur Anwendung bringen. Immer sollte man aber die Beigabe von Frischobst oder Obstsaften besonders Citronen- und Apfelsinensaft gleichzeitig durchführen. Das gilt vor allem auch für die Behandlung des

Säuglingsskorbut. Die Erfolge einer solchen kombinierten Vitamin C und Frischobstkur sind schlagend. Man kann das am besten an der schnell eintretenden Straffung und Festigung des vorher schwammigen Zahnfleisches verfolgen. Die Blutungen des Zahnfleisches hören auf, die Kranken gewinnen wieder neuen Lebensmut, bekommen Appetit und erholen sich schnell. Bei Kindern kann man schon nach 2—3 Wochen röntgenologisch die Ausheilung der Knochenerkrankung verfolgen. Sind die Zahnfleischveränderungen mit Stomatitis nach Art der PLAUT-VINCENTschen Erkrankung kombiniert, so ist für gute Mundpflege und Pinselung mit Myrrhentinktur und Tinctura Ratanhiae zu sorgen. Uns hat sich in solchen Fällen ein Mundwasser folgender Zusammensetzung bewährt:

Tct. Ratanh.	20,0
Extr. Hamamel.	30,0
Spir. Ment. pip.	30,0
Spir. dilut.	20,0

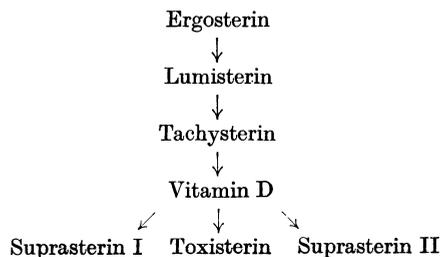
Sind reichlich Spirillen und fusiforme Stäbchen vorhanden, bringen wir Neosalvarsan intravenös und lokal zur Anwendung. Wenn die Kranken sehr stark anämisch sind, wird die Heilung durch Bluttransfusionen wesentlich beschleunigt.

4. Störungen infolge Vitamin D-Mangels.

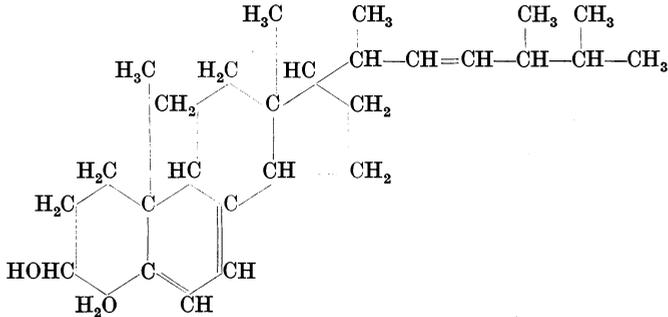
Unter den Krankheiten, welche durch alimentäre Faktoren günstig beeinflußt werden, steht in unseren Breiten die *Rachitis* an erster Stelle. Daß der Lebertran einen spezifischen *antirachitischen* Faktor enthält, ist heute unbestritten. Ob die Rachitis aber als reine Vitaminmangelkrankheit wie der Skorbut und die Beriberi aufzufassen ist, ist noch fraglich.

Bekanntlich sind im Lebertran 2 Lipovitamine enthalten, das Vitamin A und das Vitamin D. Wird Lebertran stundenlang auf 100—220° unter Durchperlenlassen von Luft oder Sauerstoff erhitzt, so verliert er seine wachstumsfördernde und antixerophthalmischen Eigenschaften, während das antirachitische Prinzip erhalten bleibt. Wie das Vitamin A wird auch das Vitamin D in der Leber speziell in der Fischleber gespeichert. Verseift man die Fette der Fischleber, so bleibt der antirachitische Faktor im unverseifbaren Rest. Das Unverseifbare besteht gut zur Hälfte aus Cholesterin, die andere Hälfte besteht aus Kohlenwasserstoffen, höheren Alkoholen und einer Gruppe unbekannter Substanzen. Kuhmilch ist relativ arm, Eidotter reich an Vitamin D. Durch Bestrahlung der Kühe oder der Milch wird dieselbe reicher an Vitamin D. Während man anfänglich das Cholesterin als Muttersubstanz des Vitamin D ansah, gelang es der gemeinsamen Arbeit von WINDAUS, HESS und POHL die chemische Konstitution des Vitamin D aufzuklären. Die Grundsubstanz des Vitamin D ist das Ergosterin. Bei der Bestrahlung von Ergosterin entstehen eine Reihe von Begleitsubstanzen, die zum Teil toxisch sind (Suprasterin, Toxisterin).

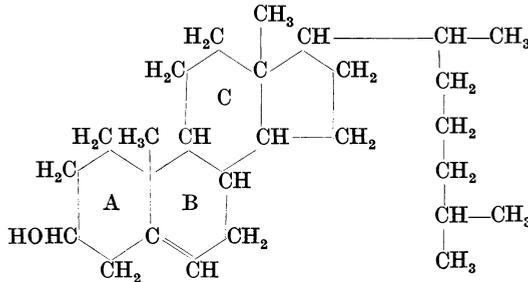
Die Umwandlung des Ergosterins bei der Bestrahlung geht nach folgendem Schema vor sich:



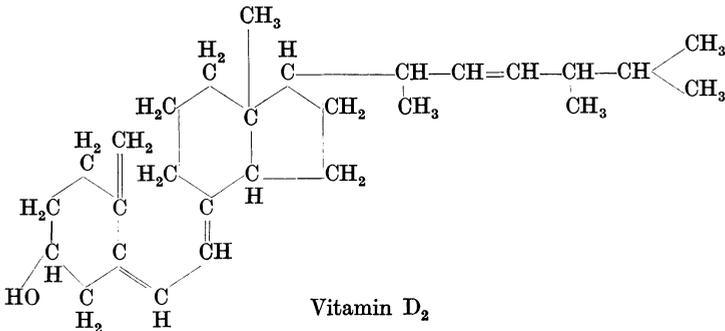
Die Bruttoformel ist für das D-Vitamin und das Ergosterin die gleiche: $C_{28}H_{44}O$. Die Strukturformel des Ergosterins ist folgende:

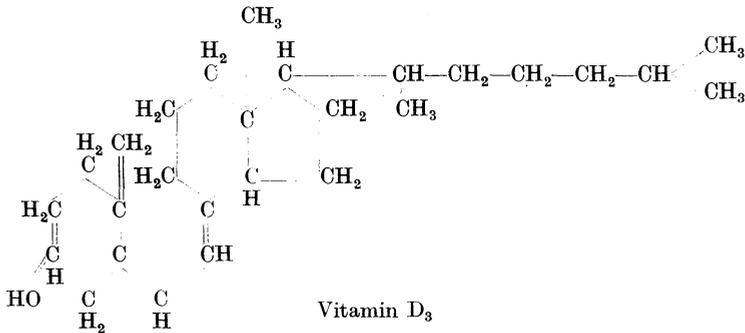


Die der des Cholesterins, die ich daneben schreibe, in ihrem Ringskelet gleich.



Bei der Bestrahlung des Ergosterins wird Ring B gesprengt, so daß das Vitamin D nur 3 Ringe dafür aber 4 Doppelbindungen — davon 3 konjugierte — enthält. Das Ergosterin, das Pilzsterin und das tierische 7-Dehydrocholesterin sind die natürlichen Vorstufen (Provitamine), die erst im Körper in das eigentliche antirachitische Vitamin übergehen. Man glaubt, daß dieser Übergang sich in der menschlichen Haut unter der Einwirkung von ultraviolettem Sonnenlicht vollzieht. Das 7-Dehydrocholesterin, das wir als das Provitamin D der höheren Säugetiere und des Menschen anzusehen haben, wird in der Haut gespeichert und durch die Einwirkung der Sonnenstrahlen sehr leicht umgelagert. Es läßt sich wegen der geringen Konzentration aus der Menschenhaut schwer, aus der Schwarte des Schweines dagegen leicht rein darstellen. Das aus Ergosterin entstandene Vitamin wird als Vitamin D_2 bezeichnet, während das durch Bestrahlung des 7-Dehydrocholesterins gewonnene als Vitamin D_3 bezeichnet wird. Beim Menschen ist D_3 weniger aktiv als das Vitamin D_2 . 40000 I. E. entsprechen 1 mg Vitamin D_2 , 24000 I. E. dagegen 1 mg Vitamin D_3 .





Im Anfang der klinischen Anwendung von bestrahlten und nicht genügend gereinigten D₂-Ergosterinpräparaten kam es besonders bei überreicherlicher Verabreichung desselben zu Intoxikationen, die man fälschlicherweise als *D-Hypervitaminose* auffaßte. Die Kinder verloren den Appetit, nahmen an Gewicht ab, es traten Erbrechen und Durchfälle ein. Es kam außerdem in den späteren Stadien zu schweren Sklerosen der Arterien und des Herzens, der Leber, Nieren und anderer innerer Organe. Im Tierexperiment läßt sich dieser Vergiftungsvorgang künstlich erzeugen, er setzt bei Omnivoren mit einer erheblichen Hypercalcämie ein.

Als Vorstufe dieser Vergiftungserscheinungen hat man nach langdauernder Verabreichung von Vigantol oder Lebertran eine Supermineralisation des Knochens mit röntgenologisch ganz außergewöhnlich breiten und dichten Schattenbändern an der Metaphysengrenze sämtlicher Knochen gefunden (ROMINGER).

Einwandfreie Bestimmungsmethoden für das Vitamin D in pflanzlichen und tierischen Nahrungsmitteln sind bisher nicht bekannt. Die Heilkraft D-Vitaminhaltiger Produkte wird an rachitischen Ratten geprüft, indem man die stufenweis ablaufenden Heilungsvorgänge an den distalen Knochenenden mit Hilfe des Röntgenverfahrens beobachtet. Auch die Bestimmung des Aschengehaltes von rachitischen unbehandelten und behandelten Versuchstieren führt bei genügendem Tiermaterial zum Ziele.

Der Aschengehalt der Knochen soll in einer direkten Beziehung zum Vitamin D-Gehalt der Kost stehen.

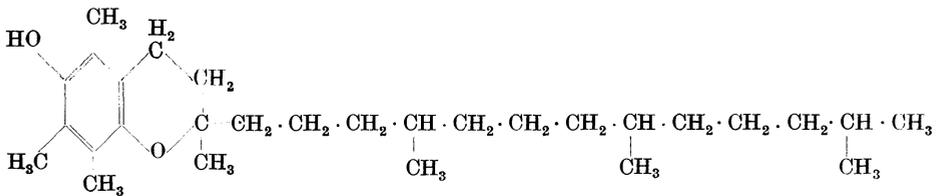
Außer bei Rachitis ist das Vitamin D auch bei der Osteomalacie wirksam. Nach der gegenwärtigen Auffassung sind die Rachitis, Osteomalacie und Osteoporose nur verschiedene Ausdrucksformen wesensgleicher Stoffwechselstörungen in den verschiedenen Lebensaltern.

In diesem Zusammenhang ist auch die *Tetanie*, bei welcher der Kalkstoffwechsel aufs schwerste gestört ist, zu erwähnen. Unter dem Symptomenkomplex der Tetanie verbergen sich sicher genetisch verschiedene Zustandsbilder. Experimentell am besten gesichert sind die Zusammenhänge zwischen Nebenschilddrüsen und Kalkstoffwechsel. Werden die Nebenschilddrüsen experimentell oder ungewollt bei einer Schilddrüsenoperation entfernt, so resultiert das schwere Bild der *parathyreoopriven Tetanie*. Ihr regelmäßigstes Stoffwechselsymptom ist die konstante Hypocalcämie. Dieses Krankheitsbild wird durch das Hormon der Nebenschilddrüse, das sog. Parathormon von Collip, geheilt. Auch durch große Dosen von Vitamin D oder sicherer noch durch ein modifiziertes Bestrahlungsprodukt des Ergosterins, das A.T. 10, wird es gleichfalls günstig beeinflusst.

Zusammenfassend kann also das D-Vitamin als ein akzessorischer Nährstoff aufgefaßt werden, welcher für den ungestörten Skeletaufbau des wachsenden Organismus notwendig ist.

5. Das Vitamin E.

Das Vitamin E kommt besonders reichlich im Weizen, Salat, Brunnenkresse und rohen Erdnüssen vor. In der Keimanlage der Körnerfrüchte ist es stark angereichert. Unter den tierischen Organen sind Milz, Pankreas, Stierhoden, Hypophysenvorderlappen zu nennen; in der Placenta scheint es gespeichert zu werden. Auch im Eidotter, Milch, Butter und Schweinefett ist es nachgewiesen worden. Nach ihren chemischen Eigenschaften unterscheidet man 3 natürliche E-Vitamine, nämlich α -, β - und γ -Tocopherol. Das α -Tocopherol ($C_{29}H_{50}O_2$) ist im Rattentest in einmaliger Dosis von 3 mg wirksam. Das β -Tocopherol ($C_{28}H_{48}O_2$) ist das nächst niedrigere Homologe des α -Tocopherol; im Rattentest ist es mit 5 mg in einmaliger Dosis wirksam. Das γ -Tocopherol ist dem β -Tocopherol isomer und gleicht ihm auch in der biologischen Wirksamkeit.



Die Tocopherole sind zähe, hellgelbe, ölige Flüssigkeiten. Vitamin E ist in Wasser völlig unlöslich, sehr gut löslich dagegen in Äther, Petroläther, Benzol und Chloroform. Gegen Hitze und Säuren ist es im hohen Maße beständig. Bei Gegenwart von Sauerstoff und Licht wird es schnell oxydativ zerstört.

A. EMMERIE hat eine colorimetrische Bestimmungsmethode für Vitamin E ausgearbeitet, welche auf der Reduktion von Eisen (3)-chlorid durch Tocopherol und der Bestimmung des entstehenden Eisen (2)-chlorids mit Hilfe von 1:1-Dipyridyl beruht. Von ENGEL wurde beim Menschen etwa 100 γ für 10 ccm Serum als Normalwert gefunden. Bei Kranken schwanken die Werte zwischen 44 und 190 γ für 10 ccm (Tab. 44).

Tabelle 44. Vitamin E-Gehalt im Blutserum von Patienten. (Nach CH. ENGEL.)

Patient	γ tocopherol per 10 ccm serum	Bijzonderheden	Patient	γ tocopherol per 10 ccm serum	Bijzonderheden
1	115	In 39 abortus gehad. In 40 partus immaturus	12	190	2 maal een dood kind. 3e kind door kunstmatige vroeggeboorte levend geboren: bleef in leven. Nu Thans \pm 7 mnd. zwanger
2	115	13e maal zwanger. 5 abortus en 2 dood geboren kinderen	13	115	2 maal gemacereerd kind geboren
3	98	normaal 3 mnd. zwanger	14	85	2 kinderen normaal. Daarna stierven de volgende 3 kinderen kort na de geboorte aan icterus gravis.
4	161	Diabetes en graviditeit		118	Thans \pm 37 weken graviditeit
5	170	„ „ „	15	132	Twee kinderen partus immaturus (dood). Nu 3e maal graviditeit 2 mnd.
6	74	„ „ „	16	44	4 maal abortus
7	81	„ „ „	17	103	2 kinderen normaal. 3e onlangs gemacereerd
8	142	„ „ „	18	78	♂ Musculaire dystrophie
9	124	„ „ „	19	68	× Musculaire dystrophie
10	129	8 maal voortijdig afgebroken graviditeit			
11	61	6e en 7e kind kort na de geboorte gestorven. Laatste 8e bevaling \pm 3 weken te vroeg. Behandeld met vit. E preparaat (14 dagen). Nogmaals 1 mnd. met tarwekiemolie behandeld			

Bei Tieren bedingt das Fehlen des Lipovitamin E schwere Veränderungen an den Sexualorganen: Beim weiblichen Tier wird die Frucht geschädigt, beim männlichen kommt es zu Degenerationen an den Sexualorganen. Nach wochenlanger E-freier Fütterung werden die Spermatozoen unter Gestaltsveränderungen unbeweglich und verklumpen. Es kommt ferner zu Schwund und Nekrose der Samenkanälchen. Bei weiblichen Tieren bleibt der Sexualzyklus ungestört. Das Fehlen des Sexualvitamins läßt aber Veränderungen an der Placenta erkennen, die zu einem Absterben der Frucht besonders bei späteren Schwangerschaften führt. Während beim männlichen Tier nur die ersten Erkrankungsstadien rückgängig gemacht werden können, sollen beim weiblichen Tier die Störungen in jedem Stadium zu beheben sein.

GAEHTGENS hat die zahlreichen in den letzten Jahren veröffentlichten Arbeiten über die *spezifische* Beziehung des Vitamin E zu den weiblichen Sexualorganen mittels verschiedener Testverfahren einer Nachprüfung unterzogen. Auf Grund seiner Untersuchungen an Hand des Ablaufs der hormonalen Schwangerschaftsreaktion lehnt er eine Beziehung des Vitamin E zum choriogenen Hormon ab. Auch Beziehungen zu dem gonadotropen Hormon der Hypophyse konnten nicht festgestellt werden. Eine Aktivierung des Follikelhormons und des Gelbkörperhormons durch Vitamin E gelang ihm im Gegensatz zu STÄHLER und Mitarbeitern nicht. Ein Ersatz des Gelbkörperhormons durch Vitamin E ist selbst in Dosen bis zu 3000 mg nicht möglich. Nach diesen Untersuchungen sind spezifische Symptome des Vitamin E-Mangels bis heute noch nicht bekannt. Das Vitamin E ist eine lebenswichtige Substanz, sein Fehlen kann zu Fortpflanzungsstörungen *unspezifischer* Natur führen. Elektive Beziehungen des Vitamin E zum sexualhormonalen System lehnt GAEHTGENS ab. Da das Vitamin E in den Stoffwechsel eingreift, wird es verständlich, daß Vitamin E-Konzentrate mit wechselndem Erfolge beim Menschen mit sexueller Schwäche Azospermie und Sterilität des Mannes zur Anwendung gebracht wurde. Die Anwendung bei Frauen in Fällen von habituellen Abort und primärer Sterilität ist durch die tierexperimentellen Erfahrungen bis heute nicht begründet.

Da nach Tierversuchen Zusammenhänge zwischen Vitamin E-Mangel und neuromuskulären Erscheinungen festgestellt wurden, hat STONE die Anwendung von Vitamin E bei pseudohypertrophischer Muskelatrophie (FRÖHLICH) versucht und angeblich endgültige Besserung erzielt. Auch bei anderen Muskelerkrankungen, z. B. nach Poliomyelitis, bei amyotrophischer Lateralsklerose ist Vitamin E in Kombination mit Vitamin B versucht worden (WECHSLER). WECHSLER hat im ganzen 30 Fälle von amyotrophischer Lateralsklerose mit Vitamin E in Gestalt des Ephynal (30—50 mg pro Tag) behandelt und in einem Drittel der Fälle deutliche Besserung bei peroraler Verabreichung des Präparates gesehen. Ob sich diese Erfahrungen bestätigen werden, bleibt abzuwarten.

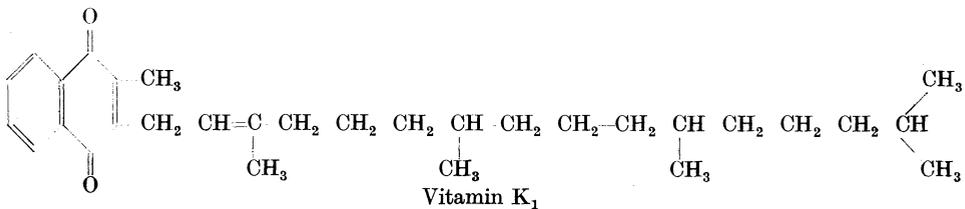
6. Das Vitamin P.

Als Permeabilitätsvitamin ist von SZENT GYÖRGYI und Mitarbeitern im Jahre 1936 das Vitamin P beschrieben worden. Dasselbe ist mit dem Glykosid Citrin bzw. seine Bestandteile Hesperidin indentifiziert worden. Vitamin P soll das Leben von Meerschweinchen, welche Vitamin-C-frei ernährt wurden, erheblich verlängern und besonders die Dauer und die Intensität der skorbutischen Blutungen vermindern. Das Vitamin P scheint einen bemerkenswerten und spezifischen Einfluß auf das Capillarsystem auszuüben. ZILVA kommt bei seinen Untersuchungen, die er ebenfalls am Meerschweinchen durchführte, allerdings zu dem Ergebnis, daß das von SZENT GYÖRGYI und Mitarbeitern verwendete Citrin seine günstigen Wirkungen auf die skorbutischen Blutungen geringen Verunreinigungen mit Ascorbinsäure verdanke.

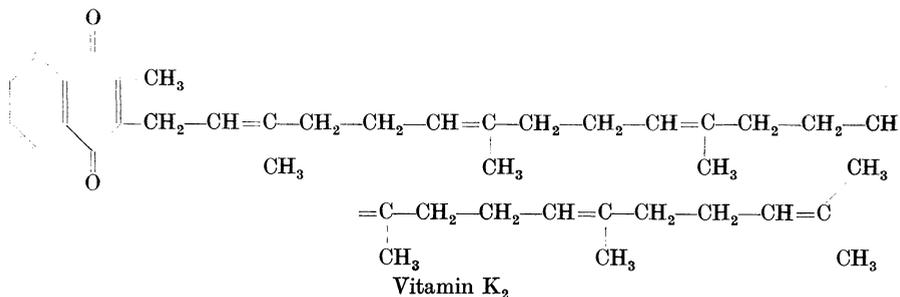
7. Das Vitamin K.

Neuerdings glaubt man an das Vorhandensein eines weiteren Vitamins, des von DAM sog. Koagulations-Vitamin K. Dieser Wirkstoff ist in der Natur weit verbreitet und soll in beträchtlichen Mengen im Spinat, Karottenspitzen, Tomaten sowie pflanzlichen Ölen enthalten sein. Er soll auch durch Bakterien im Darmtractus gebildet werden und findet sich in den menschlichen Faeces. Fehlt Vitamin K in der Nahrung, so kommt es bei Versuchstieren (jungen Hühnchen) zu Hämorrhagien, die mit einem Abfall des Prothrombingehalts im Blute verbunden sind. Das Vitamin K soll zur Produktion des Prothrombins in der Leber benötigt werden. Ein Mangel an Prothrombin im Organismus kann auf Vitamin K-Mangel beruhen und dadurch hervorgerufen sein, daß entweder eine unzureichende Zufuhr oder eine mangelhafte Resorption im Dünndarm, z. B. beim Fehlen der Galle vorliegt.

P. KARRER und Mitarbeitern gelang es im Jahre 1939, das Vitamin K aus Alfa-alfa zu isolieren. Die Isolierung gelang dank der Entdeckung von Adsorptionsbanden, die der Aktivität parallelgehen. Das Vitamin K ist ein bei Zimmertemperatur hellgelbes Öl. DOISY und Mitarbeiter haben Vitamin K auch aus faulem Fischmehl isolieren können. Das antihämorrhagische Prinzip aus Alfaalfa wird als Vitamin K₁, das aus faulem Fischmehl gewonnene als Vitamin K₂ bezeichnet. Das Vitamin K₁ gehört in die Gruppe der Naphthochinone hinein und hat nach den Untersuchungen von Doisy und Mitarbeitern folgende Formel:



Auch das Vitamin K₂ ist ein Derivat des Methylnaphthochinons.



Für die *Gerinnungsphysiologie* hat das Vitamin K eine besondere Bedeutung. Vitamin-K-frei ernährte Hühnchen zeichnen sich außer durch die *hämorrhagische Diathese* noch durch eine *Verlängerung der Gerinnungszeit* des Blutes aus. SCHÖNHEYDER hat dieses Phänomen näher untersucht: Er fand, daß die Kücken mit manifester K-Avitaminose weder eine Verminderung des Fibrinogens noch eine solche der Thrombokinasen aufweisen. Er fand in der Regel eine geringe Verminderung des Calciumgehalts, welche aber weder beim Tier noch beim Menschen hämorrhagische Erscheinungen macht. Auch ein Überschuß von Antithrombin bzw. Antiprothrombin wurde bei den K-avitaminotischen Kücken nicht gefunden.

Somit blieb als alleinige Ursache der Gerinnungsstörung bei der K-Avitaminose ein Mangel an Prothrombin übrig. Fällt man bei K-avitaminotischen Hühnchen das Prothrombin mit Aceton oder Essigsäure aus, so kommt man, wie SCHÖNHEYDER und DAM fanden, zu gerinnungsphysiologisch vollkommen wirkungslosen Präparaten. Es liegt also ein Mangel an Prothrombin vor.

KOLLER, der die bis dahin bekannten Tatsachen über das *Vitamin K und seine klinische Bedeutung* monographisch bearbeitet hat, stellt über den Wirkungsmodus des Vitamin K folgende Hypothese auf: Das Prothrombin wird in der Leber unter dem stimulierenden Einfluß des Vitamin K gebildet. Wird der Leber zu wenig Vitamin K zugeführt, so liegt die Prothrombinproduktion darnieder. Sie kann aber durch Vitamin K-Therapie prompt normalisiert werden. Wenn indessen das Leberparenchym (die Leberzelle) schwer geschädigt ist, so leidet die Prothrombinbildung trotz Vorhandensein genügender Mengen von Vitamin K. In diesem Falle ist auch eine Vitamin K-Therapie aussichtslos.

Die Klinik der K-Avitaminose. Koller unterscheidet die Resorptions-K-Avitaminose und die von den Störungen des K-Vitaminstoffwechsels bei Leberparenchymerkrankungen.

Ein Prothrombindefizit zeigt nur in den Fällen einen Vitamin K-Mangel an in denen dasselbe durch Zufuhr des Vitamins prompt und vollständig behoben werden kann.

8. Vitamin K-Test als Leberfunktionsprüfung.

Der Test setzt voraus, daß eine Hypoprothrombinämie vorhanden ist.

Könnte eine Verlängerung der Prothrombinzeit festgestellt werden, so bestehen im Prinzip 3 Möglichkeiten der Vitamin K-Wirkung:

1. Der Prothrombinmangel wird durch Gaben von Vitamin K vollständig behoben (z. B. Stauungsikterus siehe Tab. 45).
2. Er wird nur partiell behoben (z. B. Icterus parenchymatosus siehe Tab. 46).
3. Er wird überhaupt nicht beeinflusst (z. B. dekompensierte Lebereirrhose, siehe Tab. 47).

Es ist zu betonen, daß aus dem Ausfall der Funktionsprüfung nur auf den jeweiligen Funktionsstand des Leberparenchyms, nicht aber auf eine bestimmte Erkrankung geschlossen werden kann.

Der Vitamin K-Test wurde, wie folgt, durchgeführt: Lag eine Hypoprothrombinämie vor, so wurde 3 Tage lang Vitamin K verabreicht. Danach Wiederholung der Prothrombinbestimmung.

An Präparaten wurden Synkavit (wasserlösliches Vitamin K) per os oder Karan (fettlösliches Vitamin K) als Injektion verabreicht. Die Resorption des fettlöslichen Vitamin K ist an die Anwesenheit von Gallensäuren gebunden. Bei peroraler Applikation wäre Zugabe von Galle erforderlich.

Als Beleg dafür, daß bei einem Verschußikterus das Parenchym gesund ist, dienen die von Frl. Dr. ZIEBE in folgender Tabelle 45 zusammengestellten Fälle: Die Diagnose Verschußikterus wurde in jedem Fall operativ oder autoptisch gesichert. Wie die Durchschnittswerte zeigen, konnte durch die Vitamin K-Behandlung nach 3 Tagen eine völlige Normalisierung des Prothrombinspiegels im Blut erreicht werden. Es liegt also eine Resorptionsstörung vor, das Leberparenchym ist nicht geschädigt.

In 2 Fällen war der Verschuß durch Tumor bedingt, der Ikterus lange bestehend, so daß sich bereits ein Leberparenchymschaden entwickelt hatte. Daher zeigten diese Werte nach Vitamin K-Behandlung keine völlige Normalisierung.

Tabelle 45. Der Vitamin K-Test als Leberfunktionsprüfung.
(Prothrombinbestimmung nach QUICK.)

Normalwerte: Prothrombinzeit: 14 Sekunden, Prothrombingehalt: 100%.

Name Geschlecht	Alter Jahre	Diagnose	Vor		Nach	
			Vitamin-K-Behandlung			
			Proth. Z. Sek.	Proth. Geh. %	Proth. Z. Sek.	Proth. Geh. %
Müller	65	Verschl. Ikt.	20,5	52	17,8	72
Petri	43	„ „	20,7	50	15	90
Münze	66	„ „	24,8	38	17,3	75
Rauschbach	45	„ „	17,6	69	12	über 100
Heidel	66	„ „	23,3	43	13,5	„ 100
Martin	32	„ „	28	30	15,9	84
Durchschnittswerte:			22,5	30	15,9	89

Tabelle 46. Der Vitamin K-Test als Leberfunktionsprüfung.
(Prothrombinbestimmung nach QUICK.)

Normalwerte: Prothrombinzeit: 14 Sekunden, Prothrombingehalt: 100%.

Name Geschlecht	Alter Jahre	Diagnose	Vor		Nach	
			Vitamin K-Behandlung			
			Proth. Z. Sek.	Proth. Geh. %	Proth. Z. Sek.	Proth. Geh. %
Chevall.	20	Ikt. parenchym.	36,5	19	21,1	50
Porges	48	„ „	29,3	27	25	38
Golner	52	„ „	16	83	17,3	75
Groß	52	„ „	15,7	85	17	70
Schreck	32	„ „	23,3	42	23,2	43
Debald	40	„ „	27,1	31	32	24
Kopf	17	„ „	16,1	83	16,9	78
Schedlero	57	„ „	20,5	53	22,5	45
Durchschnittswerte:			23,1	43	21,8	48

Tabelle 47. Der Vitamin K-Test als Leberfunktionsprüfung.
(Prothrombinbestimmung nach QUICK.)

Normalwerte: Prothrombinzeit: 14 Sekunden, Prothrombingehalt: 100%.

Name Geschlecht	Alter Jahre	Diagnose	Vor		Nach	
			Vitamin K-Behandlung			
			Proth. Z. Sek.	Proth. Geh. %	Proth. Z. Sek.	Proth. Geh. %
Meyer	74	Dek. Lebercirrh.	20,1	54	24,4	40
Treppsch.	73	„ „	24,9	38	24,8	39
Voigt	64	„ „	18	62	19,3	57
Mahn	40	„ „	21,2	48	20,0	54
Hartm.	39	„ „	17,3	69	17,5	68
Fricke	65	„ „	19,1	59	20	54
Detsch.	64	„ „	19,9	55	20,2	54
Schwarte	64	„ „	18,6	60	18,4	61
Hettig	30	„ „	20,5	50	20,3	51
Durchschnittswerte:			19,9	55	20,5	53

Als Beleg dafür, daß es sich bei dem Ikterus parenchymatosus um eine Störung am Erfolgsorgan, also an der Leber handelt und nicht um eine Resorptionsstörung, zeigt die Tabelle 46.

Es handelt sich hier um Fälle von schwerem Icterus parenchymatosus. Die reduzierte Prothrombinbildung konnte nur in geringem Maße durch Vitamin K gebessert werden. Vitamin K ist also ausreichend vorhanden, die Prothrombinbildung liegt aber infolge des schweren Leberparenchymschadens darnieder.

Als Beleg einer manifesten Parenchymerkrankung wie bei der Lebercirrhose dienen die in Tabelle 47 zusammengestellten Fälle. Die Hypothrombinämie wird in keinem Fall durch Vitamin K beeinflußt. Es besteht also *kein* Vitamin K-Mangel, sondern es kommt infolge des schweren Leberschadens zu einer stark verminderten Prothrombinbildung. Der Prothrombinmangel wird demzufolge durch Vitamin K-Behandlung nicht beseitigt.

Unter den Resorptions-K-Avitaminosen sind zu nennen: Der mechanische Stauungsikterus, die Gallenfistel, die Sprue und der HERTERSche Infantilismus und die symptomatische Sprue, z. B. nach chirurgischen Eingriffen am Magendarmkanal. Die verlängerte Gerinnungszeit beim Stauungsikterus ist auf eine Hypoprothrombinämie zurückzuführen, mit der die Neigung zu Hämorrhagien parallel geht. Beim unkomplizierten Stauungsikterus ist die Wirkung des Vitamin K so sicher, daß der fehlende Effekt an der Diagnose zweifeln lassen muß. KOLLER führt für diese Behauptung eine große Reihe von Autoren und eigene Beobachtungen an. Da außer mit der Nahrung auch durch die Colibakterien große Mengen Vitamin K bereitgestellt werden, ist ein Vitamin K-Mangel für die Verminderung des Prothrombingehalts und der damit verbundenen Gerinnungsverzögerung nicht verantwortlich zu machen. Nun ist bekannt, daß beim mechanischen Ikterus die Fettverluste mit dem Kot bis weit über die Hälfte der Zufuhr ansteigen können. Damit ist auch eine Verminderung der Vitamin K-Resorption verbunden. Die Folge ist die Verminderung des Prothrombingehalts des Blutes und die Neigung zu Hämorrhagien. Die Konsequenz aus diesen Erfahrungen ist, daß bei notwendigen Operationen die Kranken mit mechanischem Ikterus mit *Vitamin K vorbehandelt* und *nachbehandelt* werden müssen. KOLLER empfiehlt 30 mg = 3 Tabletten Synkavit per os zu geben oder wenn diese Applikation infolge Brechreizes auf Schwierigkeiten stößt, dieselbe Dosis (3 Ampullen Synkavit) als intramuskuläre subcutane oder intravenöse Injektion zu verabfolgen. Wenn daraufhin die Prothrombinzeit nicht normal geworden ist, liegt kein unkomplizierter Stauungsikterus, sondern eine Kombination mit Leberparenchymerkrankungen vor. Als Nachbehandlung werden 20—30 mg Synkavit einen Tag nach der Operation dem Patienten intravenös zugleich mit Traubenzuckerlösung injiziert.

Daß bei *Gallenfisteln* der Prothrombingehalt des Serums absinkt, ist darauf zurückzuführen, daß dem Organismus die Gallensäuren entzogen werden, welche für die Resorption des Vitamin K unentbehrlich sind.

Bei der Sprue und dem HERTERSchen Infantilismus ist eine *hämorrhagische* Diathese beobachtet worden, die auf Vitamin K-Mangel bezogen wird. Das kann ich auf Grund eigener Erfahrungen an einem Fall von sekundärer Sprue infolge von mikromechanischer Verlegung der abführenden mesenterialen Lymphwege durch feinste Carcinometastasen bestätigen. Aber die Blutungen kamen und gingen in diesem Fall, ohne daß Vitamin K-Präparate gegeben wurden. Auf der andern Seite beobachtete KOLLER in einem Spruefall eine *Verminderung des Prothrombingehalts auf 21% der Norm*, ohne eine *manifeste hämorrhagische Diathese nachweisen* zu können. Es zeigt auch diese Beobachtung

wieder, daß unmittelbare Beziehungen zwischen den Gerinnungsphänomenen und Capillarerscheinungen nicht existieren.

Bei den parenchymatösen Lebererkrankungen mit und ohne Ikterus ist der Prothrombingehalt je nach Schwere und Ausdehnung der Erkrankung mehr oder weniger vermindert. Neben der Verminderung der Vitamin K-Resorption kommt bei schweren Parenchymerkrankungen die mangelnde Ansprechbarkeit des Erfolgsorgans auf das Vitamin K als Ursache für die mangelhafte Prothrombinbildung in Frage. Wird auf parenterale Zufuhr das Vitamin K als Prothrombinspiegel nicht normalisiert, so liegt, wie z. B. bei den Lebercirrhosen, ein irreparabler Parenchymschaden vor.

Außer Leber- und Darmerkrankungen wurden auch Störungen der Darmfunktion nach chirurgischen Eingriffen von L. CLARK mit Erfolg mit Vitamin K behandelt.

Als Vitamin K-Präparat ist das „Karan“ bekannt. 1 Ampulle „Karan“ zu 1 cem enthält 7,5 mg 2-Methyl-1, 4-naphthohydrochinon-dibutyrate in öliger Lösung. Die Wirksamkeit einer Ampulle entspricht etwa 200000 Vitamin K-Einheiten nach DAM.

Von weiteren Vitamin K-Präparaten seien hier noch genannt das „Synkavit“, chemisch das Disuccinat des 2-Methyl-1, 4-naphthohydrochinons, das „Solu-chinon“, ein Na-2-methyl-1, 4-naphthohydrochinondisulfat und das „Kvitasol“, das chemisch mit Synkavit identisch ist.

III. Die Ernährung als Heilfaktor.

Die Ernährung gewinnt in unserm therapeutischen Heilschatz zunehmende Bedeutung. Daß eine systematische Erforschung der in der Nahrung steckenden Heilfaktoren sich in der wissenschaftlichen Medizin erst relativ spät Bahn gebrochen hat, hat nicht zuletzt seinen Grund in der Organisation unserer großen Anstaltsküchen. In den letzten Dezennien aber hat man der Bedeutung einer „gezielten Heilnahrung“ auch praktisch dadurch Geltung verschafft, daß man an fast allen großen Kliniken und Krankenhäusern sog. Diätküchen einrichtete. Durch Ausbildung und Schulung von Diätassistentinnen, welche als wichtige Helferinnen dem Arzte zur Seite stehen, gelingt es in zunehmendem Maße die in der Nahrung steckenden Heilfaktoren unsern Kranken zugute kommen zu lassen. In gut geleiteten Kliniken und Anstalten hat man den Fragen der Diät schon lange Interesse entgegengebracht. Es wurde aber in der Regel in der Diät mehr eine Zusammenstellung von *verbotenen* Dingen verstanden, während die *positive* Seite einer „gezielten Heilnahrung“ demgegenüber zurücktrat. Es sollen im folgenden nur die wichtigsten Gesichtspunkte der Ernährungskuren berührt werden, die Technik ihrer Durchführung soll nicht Gegenstand unserer Erörterungen sein.

1. Die Fastenkur.

Die wichtigsten physiologischen Vorgänge beim Fasten sind schon im Abschnitt über den Hunger besprochen worden. Es ist klar, daß die Nahrungsenthaltung bei den verschiedenen Krankheitszuständen eine ganz verschiedene Wirkung entfalten wird. Entscheidend für die „Entleerung der Speicher“ und die „Ausscheidung retinierter Stoffe“, auf welche beim Heilfasten so großer Wert gelegt wird, ist die dem Fasten vorausgehende Ernährung mit ihrer wechselnden Füllung der Depots einerseits und andererseits die Frage, ob und in welchen

Mengen krankhafte Retentionen der Fastenkur vorausgegangen sind. Es müßte folgerichtig die Wirkung einer Fastenkur im einzelnen bei den verschiedenen Krankheitszuständen geprüft und dargestellt werden, um zu einem Urteil über die in ihr steckenden Heilfaktoren zu gelangen.

Für das *Kochsalz* z. B. wissen wir, daß es bereits in den ersten 2—3 Tagen schnell unter 1 g in der 24stündigen Harnmenge absinken kann. Das Fasten bedeutet einen vollständigen *Kochsalzentzug*. Allein über die Frage des Kochsalzentzuges und seine Wirkung ist schon eine große Literatur entstanden. Wir kennen seine Wirkung, bei *wassersüchtigen Herz- und Nierenkranken*, bei *Ödemkranken*, z. B. auch beim *Hungerödem*, auch bei arteriellem *Hochdruck* hat sich der Kochsalzentzug bewährt. Für die Bekämpfung vieler *allergischer* Zustände ist kochsalzfreie Ernährung empfohlen worden. Die Hemmung pathologischer Sekretionen bei *Entzündungen* der Bronchien, bei *Hyperhidrosis* wird durch Kochsalzentzug unterstützt. Auch bei der Behandlung *Fettleibiger* ist die Kochsalzbeschränkung von hoher Wirksamkeit. Durch die Kochsalzentziehung wird fraglos eine *Entwässerung* des Organismus eingeleitet. Mit der Entwässerung werden auch auf die Gefäße wirkende „historetinierte“ Substanzen den Körper in vermehrter Menge verlassen. Vielleicht hängt damit die Senkung des Blutdrucks und die Hemmung der Entzündungsbereitschaft zusammen. Es werden also durch den Nahrungsentzug und den damit verbundenen Kochsalzentzug eine Reihe der Klinik lange bekannte Wirkungen ausgelöst, von denen viele besonders unter pathologischen Umständen durch das *Fehlen des Kochsalzes allein* bedingt sind oder sein können. Man sieht schon an diesem einen Beispiel, wie schwierig die Analyse der Fastenwirkungen bei verschiedenen Krankheitszuständen sein muß.

Entscheidend für die Ausscheidung der Schlacken ist ferner, ob beim Fasten die Flüssigkeitsaufnahme freigestellt, beschränkt oder ganz eingestellt wird. Die *Flüssigkeitseinschränkung* gehört zu dem gesicherten Bestande unseres diätetischen Rüstzeugs. Wir wissen, daß bei akuten Nierenentzündungen, bei welchen die Wasserausscheidungsfähigkeit der Niere geschädigt ist, 48 Stunden langes strengstes Dursten oft von überraschender Wirkung ist. Die Flüssigkeitsbeschränkung bei wassersüchtigen Herzkranken in der Gestalt der *KARELLSchen* Kur oder der *SCHROTHSchen* Trockenkur hat sich bewährt. Es wird also bei einer Fastenkur in solchen Fällen von großer Bedeutung sein, ob die Flüssigkeitsaufnahme beschränkt oder freigestellt ist. In der Praxis wird in der Regel das sog. *Saftfasten* empfohlen, d. h. es wird dem Kranken die Aufnahme einer bestimmten Menge von calorienarmen Obstsaften gestattet.

Im einzelnen werden dem Fasten folgende für die Therapie der verschiedenen Krankheitszustände wichtige Wirkungen nachgesagt. Die *Entleerung der Speicher* und *Ausscheidung retinierter Stoffe* setzen gleich mit dem Fastenbeginn ein und sollen etwa bis zum 4.—5. Fastentage anhalten. Es hängt natürlich von dem Ernährungszustande und der vorliegenden Krankheit und von den sog. einleitenden Maßnahmen ab, wie schnell die „Entspeicherung“ vor sich geht. Eine große Rolle in der Fastenkur spielt die *Säurekrise*. Aus der Physiologie des Hungers wissen wir, daß der plötzliche Nahrungsentzug zum Auftreten intermediärer Stoffwechselprodukte im Harn führt. Sein charakteristisches Merkmal ist die Acetonkörperausscheidung. Sie erklärt die paradoxe Erscheinung, daß der Harn des Hungernden calorienreicher ist, als der des normal Ernährten. Die in den ersten Tagen des Hungers auftretende *Azidose* greift die Alkalireserve an und erhöht die Ammoniakausscheidung. Durch diese selbstregulatorischen Vorgänge wird eine Kompensation der Azidose erreicht und die Wasserstoffionenkonzentration des Blutes konstant erhalten. Mit dem Auftreten der Hungerazidose ist eine Verschlechterung des Befindens sowohl der Gesunden wie der

Kranken verbunden. Es kann zu starken Spasmen im Magen-Darmtrakt und zu Schmerzen kommen.

Nach dem Ablauf der *Säurungskrise*, die nach dem Versuch von SCHENCK und MEYER, etwa mit dem 13. Fastentag erreicht ist, soll eine Steigerung der *Abwehrkräfte* einsetzen, die vor allem sich in einer Steigerung der Bactericidie äußert. Als nächste Periode wird die der „*Abstimmung und des Ausgleichs*“ unterschieden. Hier wird der tägliche Gewichtsverlust annähernd konstant, die Steigerung der Peristaltik klingt ab, die Leistungsfähigkeit der Muskeln sinkt. Nach SCHENCK und MEYER soll es in dieser Periode zu einer Verbrennung weniger lebenswichtigen Gewebes zugunsten des Notwendigen kommen. Natürlich ist auch diese Periode von dem Ernährungszustand vor Eintritt in das Fasten von dem Krankheitszustand und von den körperlichen Leistungen des Fastenden abhängig. Jede noch so geringe Arbeit, jeder Fieberzustand oder andere konsumierende Prozesse können den Verbrauch steigern und damit rasch in die 5. Periode, welche den Beginn des *schädlichen Abbaus von Körpergewebe* anzeigt, überleiten. Diese letzte Periode wird als *Ausgefastetsein* bezeichnet. Die Schwächung des Körpers hat jetzt einen Grad erreicht, der ihm gefährlich zu werden droht. Die Gesamtstickstoffausscheidung steigt an, der Harnstoffanteil an dem Gesamtstickstoff des Harns nimmt ab, das Atemvolumen wird größer, der respiratorische Quotient steigt.

2. Anzeigen für das Heilfasten.

Unter den Anzeigen für das Heilfasten begegnen wir einer ganzen Reihe solcher, welche längst zum Bestande der wissenschaftlichen Diätetik gehören. Die Obstsafttage, welche wir Herzkranken verordnen, gehören zum bekannten therapeutischen Rüstzeug der Klinik. Es ist sicher, daß bei gutem Ernährungszustand die *Obstsaftkuren* mit Vorteil länger als 2—3 Tage durchgeführt werden können. Generelle Indikationen können hierfür nicht gegeben werden, die Dauer des Fastens muß hier von Fall zu Fall festgelegt werden. Neben dem entwässernden Effekt der Fastenkur soll es auch ohne medikamentöse Unterstützung bei bestehenden Tachykardien und Arrhythmien zu einer Normalisierung der Schlagfrequenz und Regularisierung des Pulses kommen.

Ein besonderes Indikationsgebiet der Fastenbehandlung sind *spastische Zustände* an den *Gefäßen*. Eine große Reihe von Krankheitszuständen werden durch Übererregbarkeit der kleinen Gefäße bewirkt. *Epilepsie*, *Migräne*, *Hypertonie*, bestimmte Formen der *Angina pectoris*, die ersten Stadien der akuten *hämorrhagischen Nephritis* werden durch das Fasten günstig beeinflußt, was mit einem veränderten Verhalten der feinen Gefäße in Beziehung gebracht wird. „Humorale Vorgänge“ sollen bei den genannten Zuständen die Gefäßkrampfereitschaft steigern. Eine große Literatur beschäftigt sich mit der Frage, ob solche humoralen Vorgänge durch eine einseitige Ernährung oder durch Fastenbehandlung so gesteuert werden können, daß die Krampfereitschaft der Gefäße herabgesetzt wird. Für die Vorgänge bei der *Epilepsie* hat KARGER, für die zu den *Migräneattacken* führenden Gefäßkrämpfen hat MUCK die Bedeutung der Fastenkuren nachgewiesen. Für die *Eklampsie* zeigte VOLHARD, daß eine mehrtägige Hunger- und Durstbehandlung am besten den Ausbruch der Krampfanfälle verhindern kann. Vor allem aber hat VOLHARD die Hunger- und Durstkur als Heilverfahren bei der akuten Nephritis ausgebildet. Die „Nierensperre“ soll durch das Fasten schnell durchbrochen werden und die Diurese schneller wieder einsetzen, womit der Retention harnpflichtiger Substanzen ein Ende bereitet wird.

Besonders in schweren Fällen von bedrohlichem *Hochdruck* hat sich nach VOLHARD die Fastenkur bewährt. Er machte dabei folgende Vorschläge: Bei der Fastenkur erhält der Kranke nichts außer höchstens eine Kleinigkeit Obst mit Zucker, auch wohl eine gesüßte Zitronenlimonade. Zu Beginn der Kur ist unbedingt für Reinigung des Darmes zu sorgen. Nach 1—2 Tagen, wenn die bedrohlichen Erscheinungen verschwunden sind, besonders die Herzgefahr vorüber ist, stellt man die Flüssigkeitsaufnahme frei, läßt aber weiter fasten, bis der Blutdruck ganz erheblich heruntergegangen ist. VOLHARD beschränkt die Dauer des Fastens auf 5—8—10 Tage. Er richtet sich nach dem Ernährungs- und Kräftezustand und dem Auftreten des Hungergefühls. Die Kur kann nach einigen Tagen oder von Anfang an durch Darreichung von Obst und Zucker oder Honig gemildert werden. Es wird dann allmählich zu einer streng salzfreien gemischten Kost übergeleitet, die nun nach Auftreten eines bis dahin „nie gekannten Hungergefühls“, mit großer Begeisterung genommen werden soll. Im *höheren Alter* warnt VOLHARD vor forcierten Diätkuren, „Fasten oder Rohkost werden von alten Leuten schlecht vertragen“.

Eine besondere Wirkung wird dem Fasten auch für die Heilung *infizierter Wunden* zugesprochen. Hier soll es die *Azidose* sein, welche ein den Krankheitskeimen oder den Erregern der Wundeffektion ungünstiges Milieu schafft. Eigene Erfahrungen fehlen mir darüber. Ich kann nur sagen, daß in Fällen pathologischer Azidose, wie wir sie beim Diabetes erleben, die Heilung von Geschwüren wesentlich verzögerter verläuft — oder ganz ausbleibt — als dann, wenn es gelingt, durch entsprechende Maßnahmen die Azidose möglichst rasch zum Verschwinden zu bringen. Die günstige Wirkung der Fastenkuren bei *Hauterkrankungen* ist vieldeutig. Für die *Psoriasis* z. B. habe ich mit GRÜTZ zeigen können, daß eine konsequent durchgehaltene fettarme Kost die Erscheinungen an der Haut zum Verschwinden bringt.

Auch die *Polyarthrits rheumatica* soll durch Fastenkuren günstig beeinflußt werden, günstiger als die Behandlung mit Salicylsäure oder Pyramidon. GROTE glaubt, daß die Fastenbehandlung des Gelenkrheumatismus ohne Medikamente weniger häufig zu Herzkomplikationen führt als die übliche klinische Behandlung mit Salicyl und Pyramidon. Ich glaube, daß es kaum zu vertreten ist, die Kranken mit Polyarthrits rheumatica, die an heftigsten Schmerzen leiden, ohne schmerzstillende Mittel zu lassen. Der Mangel an Schlaf, die durch den Schmerz ungünstig beeinflusste Herztätigkeit verbieten das. Eine andere Frage ist es, ob man die übliche medikamentöse Therapie mit einer antiphlogistischen Diät kombinieren soll. Wir glauben uns überzeugt zu haben, daß in den Säften aus frischem Obst und Gemüse eine Reihe wirksamer Faktoren stecken, welche entzündungshemmend und damit die Salicyltherapie unterstützend, wirken.

Die Frage der Fastenkuren beim *Typhus* ist oft erörtert worden. Bei Darmblutungen und Perforationsgefahr ist die Nahrungsenthaltung unbedingt zu empfehlen. Im übrigen glaube ich aber, daß es richtiger ist — besonders im Hinblick auf mögliche Rezidive — den Ernährungsstand des Kranken möglichst zu verteidigen. Die Bildung der Abwehrkräfte erfordert Material, und dieses kann der Körper aus sich auf die Dauer nicht erzeugen. Der Fastende lebt immer von seinen Vorräten, wie groß dieselben sind, kann niemand beurteilen oder abschätzen.

3. Rohkost.

Unter *Rohkost* wird heute ungekochte Kost rein pflanzlicher Herkunft verstanden. Die Rohkost hat zum Teil durch Laienpropaganda eine ungewöhnlich große Anwendung gefunden. Auf die Dauer ist die Ernährung mit Rohkost als Volksnahrung praktisch undurchführbar. Die Hauptbestandteile

der Rohkost sind Obst, rohe meist als Salat zubereitete Gemüse, in Wasser eingeweichte Getreideprodukte und getrocknete Früchte, Pflaumen, Feigen, Datteln. Wenn Trockenfrüchte und Nüsse fortfallen, müssen von der Rohkost, falls sie den Nahrungsbedarf eines kräftig arbeitenden Menschen decken soll, sehr große Mengen verzehrt werden, was lange Essenszeiten erfordert. Von rohem Obst oder Gemüse bzw. Salaten müßten wir rund 5 kg am Tage zu uns nehmen, um unsern Calorienbedarf von 2500 Brennwerteinheiten damit zu decken. Es kommt hinzu, daß die Rohkost in unseren Breiten uns nur in einigen Jahreszeiten zur Verfügung steht, und daß sie wesentlich teurer ist als gemischte oder vegetarische Nahrung. Es kann auch nicht verschwiegen werden, daß nicht jeder gesunde Mensch die Rohkost gut verträgt.

Die wichtigsten physiologischen Unterschiede zwischen Rohkost und anderen Nahrungsformen sind nach HEUPKE folgende: Die Rohkost ist relativ arm an Eiweiß, reich an Kohlehydraten. Will man die Rohkost calorisch ausreichend gestalten, so muß ihr reichlich Öl oder Fett in anderer Form, z. B. in Gestalt von Rahm, zugesetzt werden. Fett findet sich nur in den Nüssen, die lufttrockenen Kerne der Haselnüsse enthalten rund 63% Fett. Die Nüsse sind mit 684 Calorien pro 100 g der brennwertreichste Bestandteil der Rohkost, wenn man von dem künstlichen Zusatz von Fetten absieht. Größere Mengen von Nüssen beizen die Mundschleimhaut, sie können auch zu abnormen Zersetzungen im Darm Anlaß geben, die zu Beschwerden führen.

Der durchschnittliche Eiweißgehalt einer den Tagesbedarf deckenden Rohkost beträgt 40—50 g, ist also sehr niedrig. Es kommt hinzu, daß das pflanzliche Eiweiß biologisch nicht vollwertig ist und nach BICKEL eine ungünstige oxydative Reaktionslage des Organismus schafft.

Die Rohkost ist ausgezeichnet durch ihren hohen Gehalt an Vitaminen, vor allem an Vitamin C, das in Apfelsinen und Zitronen besonders reichlich enthalten ist. Auch die Kartoffel ist C-Vitamin-reich.

Die Kohlehydrate der Rohkost sind in den Früchten besonders in den Bananen, als Invertzucker vorhanden, in Getreideprodukten und Bananen findet sich auch rohe Stärke, die gut ausgenutzt wird. Rohe Kartoffeln sind in der Rohkost nicht vertreten, da sie sich küchentechnisch nicht verarbeiten lassen. Damit fällt für die strenge Rohkost ein wesentlicher Bestandteil der Volksnahrung fort.

Besonders betont wird die *Kochsalzarmut* der Rohkost, die gleichzeitig reich an andern Mineralien ist. Sie enthält viel Kalium und Calcium, dagegen wenig Natrium und Chlor. Eine geschmackliche Verbesserung der Rohkost durch Nachwürzen mit Kochsalz ist nicht erforderlich. Die Salzarmut und der Wasserreichtum lassen ein Durstgefühl bei Rohkost nicht aufkommen. Der niedrige Kochsalzgehalt der Rohkost begünstigt die Wasserausscheidung, sie wird daher bei allen Erkrankungen, die mit krankhaften Wasseransammlungen im Körper einhergehen, als kurzfristige Heilkost empfohlen. Selbst bei gesunden Menschen finden wir nach Umstellung auf Rohkost Gewichtsabnahmen um 1—2 kg, welche auf vermehrte Wasserausscheidung zurückzuführen sind.

Die Alkalireserve des Blutes steigt und eine eventuell bestehende Azidose sinkt, was auf einen Überschuß der Rohkost an basischen Valenzen zurückgeführt wird.

Trotz ihres niederen Brennwertgehalts ist der Sättigungswert der sehr voluminösen Rohkost beträchtlich. Es ist daher zweckmäßig, die diätetische Behandlung von Fettsuchtkranken mit einer Rohkostperiode einzuleiten.

Wegen ihres reichen Bestandes an unverdaulicher Cellulose und Hemicellulose werden bei Rohkost große Stuhlmengen entleert, die meist in weicher breiiger Beschaffenheit abgesetzt werden. Daher ist diese Kostform auch zur Behandlung

der Obstipation empfohlen worden. Aber auch hier sind Einschränkungen zu machen, da manche Kranke mit Blähungen, Aufgetriebensein des Leibes und Schmerzen reagieren.

Über die Ausnutzung der Rohkost liegen Versuche von CASPARI, von LOEWY und BEHRENS, von ILZHÖFER, WILLI und neuerdings von HEUPKE und THILL vor. Die Rohkost dieser Autoren enthielt im Durchschnitt 4—9 g Stickstoff, entsprechen 23—59 g Eiweiß, 93—178 g Fett und 70—80 g rohe Stärke. Mit dem Kot wurden 2—2,66 g Stickstoff, 7—15 g Fett sowie 5 g reduzierende Substanz ausgeschieden. Der größere Teil der reduzierenden Substanz bestand aus unausgenutzter Stärke. Der Ausnutzungsverlust für Stickstoff betrug bei üblicher Berechnung 47—55%. HEUPKE und THILL betonen, daß der Ausnutzungsverlust für Stickstoff wohl zu hoch angesetzt sei, da durch die größere Kotmasse auch mehr stickstoffhaltiges Darmsekret der Rückresorption entzogen würde als bei einer Kost, die weniger große Stuhlmengen liefert. Für den Körper bedeutet aber verlorenes Darmsekret auch einen Eiweißverlust. Der Fettverlust betrug zwischen 11 und 13%, während der Verlust an Kohlehydraten etwa 6—7% beträgt. HEUPKE und THILL stellten für die letzten 3 Tage einer 7tägigen Rohkostperiode eine N-Bilanz an 2 Versuchspersonen auf, die ich hier wiedergebe (Tab. 48).

Tabelle 48.

26.—28. 10. 28	V. 112 kg	T. 64 kg
N-Aufnahme in 3 Tagen	11,98 g	16,24 g
N-Abgabe im Urin in 3 Tagen . . .	12,65 g	20,36 g
N-Abgabe im Kot in 3 Tagen	7,13 g	6,56 g
Bilanz für 3 Tage	—7,8 g	—10,38 g
Stickstoffverlust pro Tag	2,6 g	3,56 g

Die Calorienzufuhr betrug bei V. 2370 Rohcalorien, bei T. 2570 Calorien pro Tag. V. erhielt $\frac{1}{5}$ g Eiweiß pro Kilogramm Körpergewicht, T. $\frac{1}{2}$ g. Es ist daher verständlich, daß die Stickstoffbilanz in beiden Fällen negativ ist, zumal beide Versuchspersonen geistig und körperlich tätig waren und stark untercalorisch ernährt wurden. Die Autoren lesen meines Erachtens mit vollem Recht aus diesen Versuchen eine Warnung vor einer leichtfertigen Anwendung einer höchst eiweißarmen Kost über längere Zeit hinaus ab.

Die Indikationen für die Rohkostbehandlung wurden bereits gestreift. Ein wichtiges Anwendungsgebiet der Rohkost ist die Behandlung der exogenen und endogenen *Fettsucht*. Die Calorienarmut dieser Diät wird wegen ihres hohen Sättigungswertes gern und leicht ertragen, die Gewichtsverminderung wird erstens durch die Entwässerung infolge der Kochsalzarmut, zweitens durch Einschmelzung der Fettdepots erreicht. Stets sollte die Kur unter Kontrolle des Stoffwechsels durchgeführt werden. Bei Zirkulationsstörungen mit Wasserretention ist die Rohkost vor allem von ELMER und VOIGT empfohlen worden. Wir können die Erfahrungen der Marburger Klinik durchaus bestätigen. Auch wir leiten die Behandlung von Kranken mit dekompensiertem Kreislauf entweder mit einigen Rohkosttagen oder mit Obst- und Gemüsesafttagen ein, natürlich unter gleichzeitiger Anwendung von Kreislaufmitteln und sehen unter dieser Therapie eine rasche Ausschwemmung der Wasser- und Salzdepots mit einer entsprechenden Gewichtsabnahme, eine erhebliche Verminderung des Durstgefühls und eine sehr erfreuliche Zunahme der vitalen Kapazität der Lunge. Bei *Nierenerkrankungen* chronischer Art und bei der *Hypertonie* zeigt die Rohkost gegenüber der gekochten salzfreien vegetabilischen Nahrung keine über-

zeugende Überlegenheit. Bei *chronischem Gelenkrheumatismus* hat die Rohkost keinen durchschlagenden Erfolg. Ferner wird die Rohkost bei der HEUBNER-HERTERSchen *Verdauungsinsuffizienz* empfohlen, bei welcher sie besonders nach den Mitteilungen von FRANCONI früher nicht bekannte Erfolge haben soll. Wegen ihrer Purinarmut ist die Rohkost auch für die Behandlung der *Gicht* empfohlen worden. Bei ihrer länger dauernden Anwendung sah SCHITTENHELM den Harnsäuregehalt des Blutes auf 1—2 mg absinken. Beim *Diabetes* habe ich schon seit langem empfohlen, einen Großteil der Kohlehydrate in Gestalt von frischem Obst und Gemüse den Kranken zuzuführen, bei diabetischer Gangrän gelang es mir in einer großen Zahl von Fällen durch möglichst reichliche Zufuhr von Kohlehydraten in undenaturierter Form unter gleichzeitiger reichlicher Insulinanwendung Fälle zur Abheilung zu bringen, die ohne diese Vorgehen eine chirurgische Intervention nötig gemacht hätten.

Seit einer Reihe von Jahren leiten wir jede *Asthmabehandlung* mit einigen Rohkosttagen ein und sehen in nicht wenigen Fällen allein durch dieses diätetische Regim eine wesentliche Besserung des Zustandes.

Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß die Rohkostbehandlung bei richtiger Indikationsstellung und beschränkter zeitlicher Dauer in den Händen eines kritischen Arztes viel Nutzen schaffen kann.

4. Antiphlogistische Ernährung.

Wir haben im vorigen Abschnitt die Wirkungen des Heilfastens erörtert. Hierbei wurden eine Reihe von Wirkungen besprochen, welche sich auf den Tonus der Gefäße und die Reaktionsbereitschaft der Capillaren beziehen. Da es sich bei der Technik des Fastens praktisch nicht um reines Fasten, d. h. um den vollständigen Nahrungsentzug handelt, sondern um das sog. *Softfasten*, ist die Frage naheliegend, ob nicht den frischen Obst- und Gemüsesäften Selbstwirkungen auf die Gefäße zuzuschreiben sind.

Wir haben eine solche Möglichkeit erstmalig 1937 diskutiert und darauf hingewiesen, daß fraglos in der Frischnahrung Faktoren enthalten sind, welche die Capillaren zu beeinflussen geeignet sind (BÜRGER).

Rubor, Tumor, Dolor, Kalor sind die klassischen Zeichen der Entzündung. Rötung, lokale Erwärmung, Schwellung sind nur unter entscheidender Mitwirkung der Capillaren möglich. Die Frage, ob es eine antiphlogistische Ernährung gibt oder geben kann, ist also dahin zu präzisieren, ob es eine Möglichkeit gibt, durch die Ernährung auf die Capillarfunktionen einzuwirken.

Alimentäre *Capillarschädigungen* sind eine ganze Reihe bekannt. Die wichtigsten sind das Hungerödem, der Skorbut und die hydrophische Form der Beriberi. Hier hat die qualitativ unzureichende Ernährung die Capillarschädigung gesetzt, deren allgemeiner Ausdruck eine „erhöhte Durchlässigkeit“ für die flüssigen und geformten Bestandteile des Blutes darstellt. Eine antiphlogistische Ernährung strebt eine geminderte Durchlässigkeit, eine „Abdichtung der Capillaren“ an. Die ersten wegweisenden Untersuchungen auf diesem Gebiete sind von LUTHLEN gemacht worden. Er hat eine Gruppe von Kaninchen mit *Hafermehl*, eine zweite Gruppe mit *Grünfutter* ernährt. Außer großen Unterschieden im Mineralgehalt und den Aciditätsverhältnissen zeigte sich eine verschiedene Reaktionsempfindlichkeit der Haut gegenüber bestimmten Reizen. Die Hafertiere waren gegen entzündungs- und fiebererregende Stoffe wesentlich empfindlicher als die Grünfuttertiere. Die Unterschiede wurden damals vom Autor auf den verschiedenen Mineralgehalt der Haut zurückgeführt.

Ich glaube auf Grund jahrelanger Untersuchungen, daß hierbei noch andere Faktoren eine wichtige Rolle spielen. Wir konnten uns davon überzeugen, daß

frische Obst- und Gemüsesäfte beim gesunden Menschen eine unmittelbare Beeinflussung der cellulären Zusammensetzung des Blutes, der Blutgerinnung, des Capillardrucks und der Entzündungsbereitschaft der Capillaren zeigen.

Die *celluläre* Zusammensetzung des Blutes ändert sich besonders hinsichtlich der Retikuloeyten und Thrombocyten. Die Retikuloeyten nehmen schon innerhalb weniger Stunden zu, wenn dem Probanden Säfte aus Obst oder frischem Gemüse zugeführt werden. Nebenstehende Tabellen geben eine Übersicht über diejenigen bisher geprüften Nahrungsmittel, welche diese Retikuloeytenvermehrung am deutlichsten erkennen lassen. Gruppe 52 umfaßt

die geprüften Obstsorten, Gruppe 50 die Gemüsesorten, Gruppe 51 bestimmte Mehlpräparate. Die Wirkungen auf die Retikuloeyten halten, wenn die antiphlogistische Diät weitergeführt wird, eine Zeitlang an; wenn aber nur eine einmalige Gabe der Obst- oder Gemüsesäfte verabreicht wird, klingen dieselben rasch wieder ab. Die Vermehrung der Retikuloeyten betrifft häufig gerade die Jugendformen derselben. Aus diesem Grunde muß die Ursache der Retikuloeytenvermehrung wohl in einer Einwirkung der frischen Obst- und Gemüsesäfte auf das Knochenmark gesucht werden. Schon SEYDERHELM und

Tabelle 49. Beeinflussung der Retikuloeytenzahl durch „antiphlogistische Diät“.

	Anfangs- wert " 00	Nach 18 Tagen Diät " 00	Nach 26 Tagen Diät %00
Versuchsperson I . . .	2	4	12
Versuchsperson II . . .	2	5	10
Versuchsperson III . . .	4	5	7

Tabelle 50. Maximale Änderung der Retikuloeytenzahl in % vom Ausgangswert. (Gemüse.)

	Zahl der Fälle	Vermeh- rung der Retikulo- eyten %
Breitlauchenden . . .	22	50,0
Breitlauchspitzen . . .	2	60,0
Hagebuttenmark . . .	3	81,0
Spinatsaft	4	137,0
Meerrettichsaft	3	51,0
Grünkerngrütze	1	58,0
Rhabarber	1	25,0
Tomatensaft	17	40,0
Spargelsaft	19	40,0
Möhrensaft	22	68,0

Tabelle 51. Maximale Änderung der Retikuloeytenzahl in % vom Ausgangswert. (Farbstoffarme Nahrungsmittel.)

	Vermeh- rung der Retikuloeyten %
Weizenmehl	unverändert
Polierter Reis	unverändert
Hälsana	unverändert
Wabenhonig	unverändert
Schleuderhonig	unverändert
Puffreis	30,0
Haferflocken	85,5
Buchweizengrütze	94,0
Weizenkleie	112,0

GREBE haben nachgewiesen, daß die Ascorbinsäure die gleiche Wirkung hat. Wir glauben uns überzeugt zu haben, daß neben der Ascorbinsäure noch andere Faktoren der Nahrung eine *myelotrope* Wirkung mit dem Effekt einer Retikuloeytenvermehrung haben.

In den Tabellen 49, 50, 51 und 52 sind diese akuten Wirkungen auf die Retikuloeytenzahl für die einzelnen geprüften Nahrungsmittel zusammengefaßt. Spinat, Hagebutten und Möhren scheinen hinsichtlich der Vermehrung der Retikuloeyten am wirksamsten zu sein. Doch läßt sich endgültiges darüber so lange nicht sagen, als wir nicht unsere Werte auf die Trockensubstanz beziehen können. Wichtig scheint mir, daß die geschilderten Veränderungen schon wenige Stunden nach der Nahrungsaufnahme nachweisbar sind, daß es sich

Tabelle 52. Maximale Änderung der Retikuloeytenzahl in % vom Ausgangswert. (Je 500 g Obst.)

	Zahl der Fälle	Vermehrung der Retikuloeyten %
Birnen mit Schalen	4	11
Erdbeeren	6	180
Erdbeersaft	11	60
Himbeeren	1	480
Johannisbeersaft	3	90
Heidelbeersaft	4	116

Tabelle 53. Maximale Änderung der Retikuloeytenzahl in % vom Ausgangswert.

Zusatz von	Zahl der Fälle	Vermehrung der Retikuloeyten %
Tomatensucrit	6	36
Spargelsucrit	9	35
Spinatsucrit	9	42
Erdbeersucrit	9	55
Möhrensucrit	14	55

also um akute Wirkungen der Nahrung auf die Zusammensetzung des Blutes handelt.

In einigen Fällen haben wir unsere Untersuchungen auch auf die Zahl der *Thrombocyten* ausgedehnt und finden für Spinat-, Erdbeer- und Möhrensafte eine Vermehrung derselben zwischen 20 und 35%.

Die bisher geschilderten Veränderungen in der cellulären Zusammensetzung des Blutes beziehen sich auf frisches Obst und Gemüse bzw. auf daraus hergestellte und konservierte Säfte. Unser Bestreben ging dahin, für bestimmte Zwecke die Wirkungen der Frischnahrung zu konservieren. Es wurde nach bestimmten Verfahren der Saft eingedickt und an Milchzucker adsorbiert, der Milchzucker in Tabletten gepreßt. Diese sog. *Sucrite*¹ behalten lange Zeit die Wirkung der Frischsäfte bei.

5. Die Wirkung der Frischnahrung auf die Blutgerinnung.

Meine Studien über die akuten Wirkungen einer antiphlogistischen Diät auf das Blut führten mich auch zu Untersuchungen über die *Blutgerinnung*. Die Untersuchungen nahmen ihren

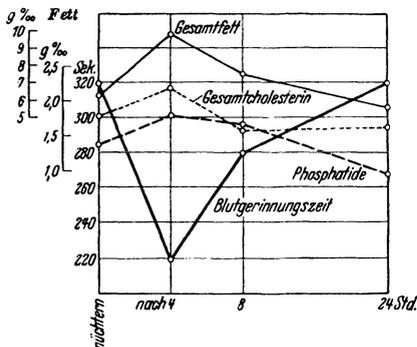


Abb. 32. Verhalten von Blutgerinnungszeit und Lipoiden nach Öl-Cholesterinbelastung. (Nach BÜRGER und SCHRADE.)

Ausgang von der Beobachtung, daß die Eingabe von 100 g Olivenöl die Gerinnungszeit des Capillarblutes regelmäßig und merklich verkürzt. Nebenstehendes Diagramm (Abb. 32) zeigt die Beeinflussung einer solchen Ölbelastung auf die Lipidzusammensetzung des Blutes und die gleichzeitigen Veränderungen der Blutgerinnungszeit. Man erkennt, daß neben der Vermehrung des Gesamtblutfetts von 6 auf 10 g auch das Sterin und die Phosphatide vermehrt werden. Die Blutgerinnungszeit des Capillarblutes sinkt 4 Stunden nach der Eingabe des Olivenöls von 320 auf 220 Sekunden ab, um 24 Stunden später den Ausgangswert wieder zu erreichen. Diese Beobachtung war der Ausgangspunkt für systematische Untersuchungen darüber, ob auch andere Nahrungsmittel geeignet sind, die Gerinnungszeit des Capillarblutes zu verkürzen. Das ist in der Tat der Fall. Wir haben unser Hauptaugenmerk auf die Frischnahrung (Obst und Gemüse) und die darauf hergestellten Säfte bzw. ihren

¹ Hergestellt von der Fa. Schwabe, Leipzig.

Tabelle 54. Die Wirkung von Gemüse- und Obstpreßsäften auf Blutgerinnung.

		Capillarblutgerinnungszeit	
		Min.	Sek.
Fall 1 ♂ Spinatsaft	nüchtern	4	35
	40 ccm Spinatsaft nach 1 $\frac{1}{2}$ Stunden	2	47
Fall 2 ♀ Spinatsaft	nüchtern	6	13
	40 ccm Spinatsaft nach 2 $\frac{1}{2}$ Stunden	4	25
Fall 3 ♂ Spinatsaft	nüchtern	3	35
	40 ccm Spinatsaft nach 1 $\frac{1}{2}$ Stunden	2	38
Fall 4 ♂ Heidelbeerensaft	nüchtern	4	35
	160 ccm Heidelbeerensaft nach 3 $\frac{1}{2}$ Stunden	2	40
Fall 5 ♀ Heidelbeerensaft	nüchtern	0	47
	160 ccm Heidelbeerensaft nach 1 $\frac{1}{2}$ Stunden	1	25
Fall 6 ♀ Heidelbeerensaft	nüchtern	2	2
	160 ccm Heidelbeerensaft nach 3 $\frac{1}{2}$ Stunden	3	0
Fall 7 ♀ Heidelbeerensaft	nüchtern	2	3
	160 ccm Heidelbeerensaft nach 1 $\frac{1}{2}$ Stunden	0	45
Fall 8 ♀ Heidelbeerensaft	nüchtern	2	4
	160 ccm Heidelbeerensaft nach 3 $\frac{1}{2}$ Stunden	4	30
Fall 9 ♀ Heidelbeerensaft	nüchtern	2	15
	160 ccm Heidelbeerensaft nach 1 $\frac{1}{2}$ Stunden	3	15

Trockenrückstand in Gestalt von *Sucriten* gerichtet. Die Tabelle 54 zeigt zunächst eine Reihe von Einzelbeobachtungen über die Wirkungen von Spinatsaft und Heidelbeerensaft. Die Verkürzung der Gerinnungszeit ist in keinem Falle ausgeblieben. Die stärksten Wirkungen zeigte der Heidelbeerensaft, welcher die Gerinnungszeit in einem Falle von 3 Minuten auf 45 Sekunden herabdrückte. Die Wirkungen sind nicht bei allen Patienten gleichmäßig ausgeprägt. Wichtig erscheint uns, daß die alimentäre Beeinflussung der Blutgerinnung im Capillarblut regelmäßig stärker ausgeprägt ist als im Venenblut. Dieser Unterschied ist offenbar nur durch die entscheidende Wirkung des Gewebssaftes bei der Gerinnung des Capillarblutes zu erklären. Unter den Geweben, welche den akuten Einwirkungen der Nahrung unterliegen, spielt das spezifische den Stoffwechsel vermittelnde Gewebe der Capillarwandungen eine quantitativ nicht zu unterschätzende Rolle. Die Länge der Capillaren im menschlichen Körper wird auf 100000 km geschätzt. An geweblich alimentär bedingten Umstimmungen können die Capillaren nicht unbeteiligt bleiben. Bei jeder Bestimmung der Gerinnungszeit des Capillarblutes kommt es zu Wandverletzungen der

Tabelle 55. Maximale Verkürzung der Capillarblutgerinnungszeit (Reaktionszeit durch verschiedene Obst- und Gemüsesorten an gesunden Probanden).

Anzahl der Versuchsreihen	Obst- bzw. Gemüsesorte je 500 g	Reaktionszeit, Verkürzung, Mittelwert %
4	Birnen	24
2	Äpfel mit Schale	23
2	Äpfel ohne Schale	27,5
7	Erdbeeren	43,6
3	Trauben mit Schale	53,3
2	Trauben ohne Schale	38,5
1	Himbeeren	31
1	Pfirsiche	34
1	Rhabarber (+ 20 g Dextropur)	2
3	Traubensaft	30,1
11	Apfelsinensaft (ungekocht)	37,9
3	Apfelsinensaft (gekocht)	42
4	Spargelspitzen	48
5	Spargelenden	0,9
3	Spinatsaft	37,2
3	Heidelbeerensaft	43

Capillaren im menschlichen Körper wird auf 100000 km geschätzt. An geweblich alimentär bedingten Umstimmungen können die Capillaren nicht unbeteiligt bleiben. Bei jeder Bestimmung der Gerinnungszeit des Capillarblutes kommt es zu Wandverletzungen der

Capillaren und zu Beimischungen von „Capillargewebssaft“ zum Blute. Bei Bestimmung der Blutgerinnung im Venenblut fallen diese Gewebssaftbeimengungen weitgehend fort. Die die Gerinnung beschleunigenden Substanzen sind offenbar nicht gleichmäßig in Obst und Gemüse verteilt. Die umstehende Tabelle 55 gibt einen Auszug aus einigen Beobachtungsreihen über die Verkürzung der Capillarblutgerinnungszeit der verschiedenen Obst- und Gemüsesorten an gesunden Probanden.

Tabelle 55 zeigt, daß z. B. Trauben mit Schale wirksamer sind als der von den Schalen befreite Traubensaft, daß die Spargelspitzen eine starke Beeinflussung der Blutgerinnungszeit erkennen lassen, während sie den Spargelenden fehlt. Es fällt auf, daß manche dieser hier aufgeführten Nahrungsmittel die gleichen sind, welche Wachholder als besonders reich an Vitamin C-Oxydasen beschreibt.

Die Wirkung der Frischnahrung auf die Capillaren.

Die Überzeugung, daß die *Ulcuskrankheit* zum Teil wenigstens auf einem Gefäßschaden, und zwar besonders an den Haargefäßen beruht, veranlaßte uns zu Studien über die Frage des Verhaltens der Capillaren bei Magen- und Duodenalgeschwüren. Wir studierten die Capillarempfindlichkeit gegenüber Saugwirkungen und gegenüber den entzündungserregenden Wirkungen des ultravioletten Lichts an umschriebenen Hautstellen. Es zeigte sich dabei, daß bei den Ulcuskranken im allgemeinen die Capillarresistenz um 5—6 cm Quecksilber niedriger liegt als bei Gesunden. Für unsere Frage

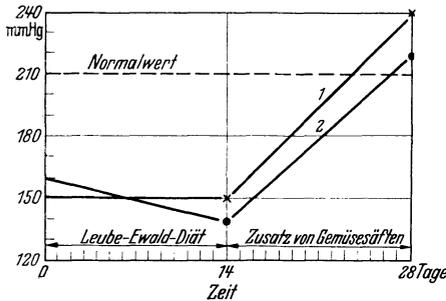


Abb. 33. Beeinflussung der Capillarresistenz bei 2 Patienten mit Ulcus duodeni durch LEUBE-EWALD-Diät allein und LEUBE-EWALD-Diät mit Zusatz von Gemüsesäften.

die Capillarresistenz um 6—9 cm gehoben wird; wie anliegendes Diagramm erläutern soll (s. Abb. 33).

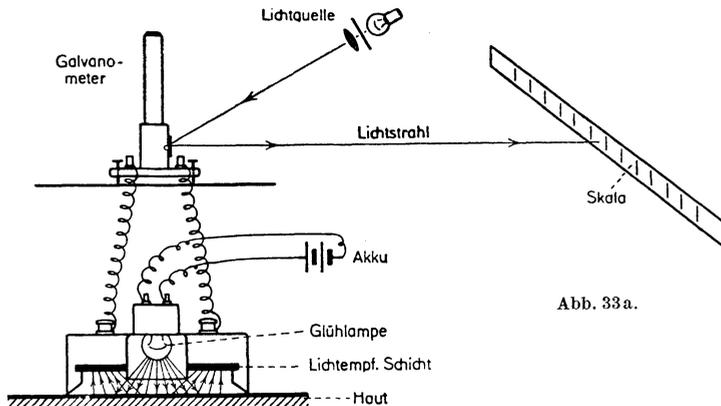


Abb. 33 a.

6. Alimentäre Beeinflussung der Entzündungsbereitschaft der Haut.

In meiner Mitteilung über antiphlogistische Ernährung aus dem Jahre 1937 sagte ich, daß es erst nach Ausarbeitung eines meßbaren *Entzündungstestes*

möglich sein würde, die *wirksamen Faktoren einer antiphlogistischen Ernährung* einer wissenschaftlichen Analyse zugänglich zu machen. Das ist inzwischen mit verschiedenen Mitarbeitern (KOHL, GROSS, LUZ und KASPER) gelungen. Wir haben am Rücken unserer Probanden mit der Quarzlampe einen etwa fünfmarkstückgroßen Entzündungshof gesetzt und die Lichtreflektion des Entzündungshofes lichtelektrisch mit einer entsprechenden nichtgereizten kontralateral gelegenen Stelle verglichen. Die Anordnung der Apparatur der Hautreflektionsmessungen geht aus Abb. 33a und 34 hervor. Das Galvanometer ist in den zuletzt verwendeten Apparaturen direkt über der Lichtquelle angeordnet, die Werte können in Skalenteilen unmittelbar nach Aufsetzen des Apparates abgelesen werden.



Abb. 34. Apparatur für Hautreflektionsmessungen. (Nach IANGE.)

Je schneller und intensiver die Entzündungsrötung auftritt, um so rascher und größer fallen die meßbaren Unterschiede zwischen bestrahlter und unbestrahlter Haut aus. Wird nun mehrere Wochen hindurch eine mit Gemüse oder Obstsaften angeereicherte Kost gegeben, so werden die gemessenen Unterschiede, weil die Entzündungsintensität abnimmt, zwischen bestrahlten und unbestrahlten Hautstellen geringer. Damit ist der Einfluß bestimmter Nahrungsfaktoren auf die Entzündungsbereitschaft der Haut meßbar geworden. Mit dieser Methode haben wir die Wirkungen verschiedener Gemüse- und Obstsaften

auf die Entzündungsbereitschaft geprüft. Die Ergebnisse einer größeren Zahl solcher Untersuchungen sind auf nebenstehender Kurve zusammengefaßt (Abb. 35). Man erkennt daraus, daß die maximale Differenz zwischen geröteter und unbestrahlter Haut bei unbehandelten Probanden etwa 24 Stunden nach Abschluß der Quarzlampebestrahlung auftritt. In dem angezogenen Fall beträgt diese Differenz 34 Teile der hundertteiligen Skala. Werden die Probanden nun mehrere Wochen lang unter sonst gleichbleibenden Bedingungen mit Tomatensaft oder dem Saft von Spargel, Spinat, Erdbeeren oder Möhren behandelt und die Quarzlampebestrahlung nach Abschluß der Behandlung wiederholt, so ist die Differenz des reflektierten Lichtes zwischen bestrahlter und unbestrahlter Hautstelle zunehmend ge-

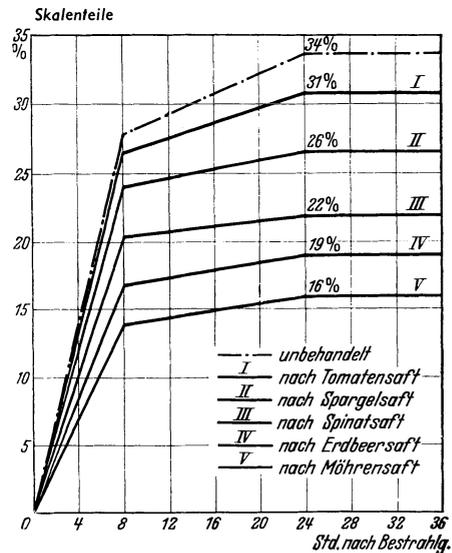


Abb. 35.

ringer geworden, d. h. die Neigung der Haut auf Quarzlampebestrahlung mit einem Erythem zu reagieren, nimmt ab. Am wirksamsten erwies sich bei unsern vergleichenden Untersuchungen bisher der Möhrensaff, wie Abb. 35 erkennen läßt. Während die mit Hilfe der Lichtreflektionsmessung registrierten Unterschiede 24 Stunden nach abgeschlossener Bestrahlung 34% betragen, ist nach mehrwöchentlicher Behandlung mit Möhrensaff der gleiche Reiz so wenig wirksam, daß die gemessene Differenz des reflektierten Lichtes von der

bestrahlten und unbestrahlten Seite nur noch 16% beträgt. Die Unterschiede zwischen den bestrahlten und unbestrahlten Hautstellen haben also erheblich abgenommen, d. h. die Entzündungsbereitschaft hat sich unter dem Einfluß der antiphlogistischen Faktoren der Nahrung vermindert. Voraussetzung für derartige Messungen ist, daß die Bestrahlungsintensität durch die *Quarzlampe peinlichst genau gleichgehalten wird*. Veränderungen des Brenners und solche des Hautabstandes von der Lampe können erhebliche Fehler bedingen. Sie lassen sich aber vermeiden. Ich glaube also, daß mit diesem Verfahren der Lichtreflektionsmessung einerseits und dosierter Entzündungsreize andererseits die *antiphlogistischen Wirkstoffe* der Nahrung einer wissenschaftlichen Messung zugänglich sind. Natürlich ist hiermit erst ein Anfang gemacht. Es muß sich zeigen, ob diese *antiphlogistischen Prinzipien* der Frischnahrung an schon bekannte Vitamine gebunden sind oder ob sie anderen noch unbekanntem Wirkstoffen der Nahrung zukommen.

Über die günstigen Wirkungen der Frischkost oder Rohkost existiert bereits eine große Literatur. Über die wirksamen Faktoren allerdings, welche bei Kreislaufkranken und Kranken mit Entzündungszuständen wirksam werden, ist bisher keine Einigkeit erzielt. HEUPKE, Frankfurt, berichtet z. B. über günstige Heilerfolge bei Erkrankungen entzündlicher Natur mit reichlichen Gaben von frischem Obst. Von vielen anderen werden günstige Einwirkungen von solcher Kost berichtet, die reich ist an Vitamin C.

Daß einseitige Ernährungsformen die Hautdurchblutung beeinflussen, ist eine schon lange bekannte Tatsache. Das rote Gesicht der Metzger, die fahle blaßgelbe Hautfarbe des Vegetariers werden immer wieder als Beispiele dafür herangezogen. O. MÜLLER und seine Schüler, vor allem GÄNSSLEN, haben unter dem Mikroskop das Capillarbild betrachtet und mit Hilfe dieser Methode den Einfluß verschiedener Ernährungsformen studieren können. Nach einer 10tägigen reinen Fleischkost sollen dabei Erweiterungen und Windungen der ursprünglich geraden Capillarschlingen auftreten. Längere Perioden von streng vegetarischer Kost bedingen eine Streckung und Verengung der durch die Fleischkost erweiterten Capillargefäße.

Aber nicht bloß die *Weite* des Gefäßsystems, sondern auch sein Tonus ist durch die Kostformen zu beeinflussen. WEITZ und SAILLE haben in verschiedenen Klöstern systematisch die Blutdruckwerte geprüft. Sie haben festgestellt, daß in Klöstern, in denen der Fleischgenuß verpönt ist, der Blutdruck wesentlich niedriger liegt, als in solchen, in denen Fleisch genossen wird. Nach dem großen Kriege 1914—1918 habe ich unter den Werftarbeitern Kiels auffallend niedrige Blutdruckwerte beobachtet. Eine hochgradige Hypotonie gehört zu den wesentlichen Symptomen der Ödemkrankheit. Bei diesem Leiden, das auf eine quantitative und qualitative Unterernährung zurückzuführen ist, bei welcher das Fleisch so gut wie ganz in der Kost fehlt, werden Blutdruckwerte zwischen 50 und 70 mm Quecksilber beobachtet.

Wieweit sich die Mineralstoffe der Nahrung auf das Gefäßsystem auswirken, ist noch unklar. LUTHLEN hat eine Gruppe von Kaninchen mit Hafermehl, eine zweite Gruppe mit Grünfütter ernährt. Außer erheblichen Unterschieden im Mineralgehalt und den Aciditätsverhältnissen der Haut hat sich ihre verschiedene Reaktionsempfindlichkeit gegenüber bestimmten Reizen herausgestellt. Die Hafertiere waren gegen entzündungs- und fiebererregende Stoffe wesentlich empfindlicher als die Grünfüttertiere. Die gefundenen Unterschiede wurden auf den durch die Ernährung bedingten Wechsel im Mineralgehalt der Haut zurückgeführt. Wir glauben auf Grund unserer eigenen Untersuchungen, daß neben den Mineralien noch manche andere antiphlogistisch wirksame

Prinzipien im frischen Obst und Gemüse enthalten sind, unter denen vielleicht das Vitamin K eine nicht unwesentliche Rolle spielt.

7. Die künstliche Ernährung.

Unter künstlicher Ernährung versteht man die Ernährung mit einer in den Magen eingeführten Schlundsonde oder die transduodenale Ernährung durch Einführung eines Schlauchs durch Magen und Zwölffingerdarm ins Jejunum, ferner die rectale Ernährung und schließlich die parenterale Ernährung.

a) Die Ernährung mit der Schlundsonde

wird durchgeführt, wenn im Mund, Rachen oder Speiseröhre ein Hindernis gelegen ist, das die natürliche Nahrungsaufnahme unmöglich macht. Auch bei psychischen Störungen, die zur Nahrungsverweigerung führen oder bei Komatösen hat man von der Ernährung mit Hilfe der Schlundsonde Gebrauch gemacht. Schließlich können bulbäre Störungen, welche den Schluckmechanismus lähmen, die Ernährung mit der Schlundsonde indizieren. Am häufigsten wird man zu diesem Mittel bei Tumorbildungen der Zunge, der Rachenorgane und des Oesophagus und bei Verengerung der Speiseröhre auf Grund von Ätznarben greifen. Bei *frischen* Laugen- oder Säureverätzungen des Oesophagus warne ich vor der frühzeitigen Anwendung der Schlundsonde wegen der Gefahr der Perforation. Ebenso ist vor Anwendung des Magenschlauchs bei bestehendem Aortenaneurysma dringend zu warnen. Daß bei Benommenen und bei Lähmungen der Schlingmuskulatur mit besonderer Vorsicht vorgegangen werden muß, braucht nicht besonders betont zu werden. Bei solchen Kranken ist immer mit der Gefahr der Aspiration von Nahrungsmitteln mit anschließender Pneumonie zu rechnen. Man vergesse in solchen Fällen nie beim Herausziehen der Schlundsonde das freie Schlauchende mit dem Finger zu verschließen, um das Eindringen von Schlauchinhalt in die Luftwege zu verhüten.

Die durch den Schlauch zugeführte Nahrung muß flüssig bis dünnbreiig sein, vorher auf Körpertemperatur gebracht werden und langsam einfließen. Für den Betrieb im Krankenhaus werden meistens 2—3 Mahlzeiten pro Tag empfohlen. Steht genügend Personal zur Verfügung, so kann die Fütterung auch öfter geschehen. VON NOORDEN empfiehlt die durch den Schlauch zu verabreichende Nahrung folgendermaßen zusammen zu setzen:

1. Mahlzeit: 375 g Milch mit 125 g Rahm und 50 g Zucker. In die Milch werden 2 Eier verrührt.

2. Mahlzeit: 500 g Hafersuppe aus 60 g Hafermehl, entweder mit Fleischbrühe oder mit Zusatz von Fleischextrakt zubereitet. Der Suppe wird ein leicht lösliches Eiweißpräparat in solcher Menge zugesetzt, daß der Gesamtstickstoffgehalt etwa 3—4 g beträgt. Der fertigen Suppe werden nach Absetzen vom Feuer noch 100 g Butter beigemischt.

Ist man gezwungen die Ernährung durch die Schlundsonde längere Zeit durchzuführen, so müssen Obst und Gemüsepreßsäfte oder feingehacktes Frischgemüse beigegeben werden (Zitrone, Apfelsine, Tomate, Möhren). Diese Kost hat einen Brennwert von etwa 2900 Calorien mit etwa 14—15 g Stickstoff. Wenn Magen- und Darmkanal gesund sind, wird diese Kost gut ausgenutzt. Steht wie in Kriegszeiten Rahm und Butter in den angegebenen Mengen nicht zur Verfügung, so muß man den Stickstoffbedarf durch Magermilch, den Calorienbedarf durch reichlichere Zuckermengen decken. Natürlich bringt ein mehrmaliges Einführen der Sonde dem Kranken besonders dann erhebliche Unbequemlichkeit, wenn der Oesophagus entzündlich gereizt ist oder Neigung zu spastischen Kontraktionen besteht. Bei schmerzhaften Prozessen wird man

eine mehrmalige Einführung des Magenschlauchs vermeiden und lieber die dünnere Duodenalsonde legen, die dann als Dauersonde oder Verweilsonde Verwendung findet.

Die Duodenalsonde wurde von EINHORN angegeben und in die Therapie eingeführt. MORAWITZ und HENNING empfehlen als Sonde einen weichen und hochelastischen Gummischlauch von der Dicke eines Fahrradventilschlauchs. Die Sonde wird an dem einen Ende mit einer Olive armiert. Liegen die krankhaften Prozesse am Zungengrund oder im Rachen, empfiehlt sich die Einführung der Sonde durch die Nase. Der Schlauch muß zu diesem Zwecke vorher von der Olive befreit werden, wird dann nachdem er vorher gut angefeuchtet wurde, mit Hilfe eines Speculums in die Nase eingeführt und soweit vorgeschoben, bis das Schlauchende an der hinteren Rachenwand sichtbar wird. Mit Hilfe einer Pinzette wird das Schlauchende in die Mundhöhle vorgezogen und mit der Olive versehen. Der Schlauch wird dann zurückgezogen bis die Olive die hintere Rachenwand berührt. Der Kranke muß nun, während der Arzt die Sonde langsam vorschiebt, kräftig schlucken. Die nasale Einführung hat den Vorteil des geringeren Fremdkörpergefühls, der Erleichterung der Mundpflege und der Unmöglichkeit den Schlauch im Schlaf zu zerbeißen (HENNING). Durch Aspiration mit Hilfe einer Spritze überzeugt man sich, ob die Sonde im Magen angekommen ist. Das Ende des Schlauchs wird dann mit Hilfe eines Heftpflasterstreifens an der Wange befestigt. Will man den Schlauch nur als Magensonde verwenden, so hat man bei den oben angegebenen Indikationen der Schlundsondenernährung den Vorteil, das Nährstoffgemisch auf viele kleine Mahlzeiten, die etwa alle 2 Stunden durch den Schlauch zu spritzen sind, verteilen zu können. Das Nährstoffgemisch wird um die Sonde nicht zu verstopfen, zweckmäßigerweise vorher durch ein Haarsieb gegossen. Nach abgeschlossener Fütterung wird durch Nachspritzen von etwas Wasser die Sonde gereinigt.

b) Die transduodenale und jejunale Ernährung.

Die transduodenale Ernährung wird immer dann angewandt, wenn es sich darum handelt, den Magen motorisch und sekretorisch ruhigzustellen. BASS nennt als Anwendungsgebiet das unstillbare Erbrechen bei Hysterie und Gravidität. Ferner die Nahrungsverweigerung bei Psychosen und die nervöse Anorexie. Für die Behandlung des Ulcus ventriculi und duodeni ist die Verweilsonde, welche man ohne Schädigung des Kranken mehrere Wochen liegen lassen kann, vor allem von EINHORN, BOCKUS, MORAWITZ und HENNING empfohlen worden. Weitere Indikationen sind Folgezustände nach Gastroenterostomie (Schwellungskatarrh des Magens), Oesophagusdilatation infolge Kardiospasmus, schließlich das inoperable Magencarcinom, solange der Weg durch den Pylorus ins Duodenum noch frei ist. Frische Blutungen und Pylorusstenose verbieten selbstverständlich die Anwendung der Duodenalsonde.

Die Ernährung *geschwürskrank*er Patienten mit Hilfe einer Dauersonde, welche die Speisen ohne unmittelbare Reizung der Wundfläche an dem Geschwürort vorbei gleiten läßt, stellt zweifellos eine bestechende Lösung der Frage einer Ruhigstellung des erkrankten Organs dar. Durch Umgehung des Magens und Duodenums fallen viele Chemoreflexe, welche die Verdauung des Nahrungsgemisches einleiten sollen, aus. Man hat daher versucht durch künstlichen Zusatz von Magen- und Pankreasfermenten eine Art Vorverdauung des Nahrungsgemisches durchzuführen. Trotzdem, daß das meist aus Milch, Eiern, Butter und Zucker bestehende Nahrungsgemisch calorienreich ist und zwischen 28 und 45 Calorien pro Kilogramm enthält, sind bei der Sondenernährung erhebliche Gewichtsverluste zwischen 1 und 4 kg von verschiedenen Autoren

(HENNING, REHDER, BARDACHZI und SEKELES und CURSCHMANN und KORBSCHE) beobachtet worden.

Mit meinen Mitarbeitern MANCKE und SEGEL bin ich der Frage nachgegangen, aus welchen Gründen diese Gewichtsverluste zu erklären sind. Es wurde sowohl die Nahrung wie der Stuhl calorimetrisch untersucht. Die Nahrung bestand aus 750 ccm Milch, 350 g gerührtem Hühnerei, 100 g Butter, 100 g Zucker und 30 g Zitronensaft. Bei peroraler Verabreichung dieses Nahrungsgemisches wurden 95% desselben ausgenutzt, während die gleiche Nahrung, durch die Sonde gespritzt, nur zu 89% zur Resorption kam. Trotzdem die Calorienzufuhr pro Tag und Kilogramm Körpergewicht zwischen 30 und 56 Calorien schwankt (Tabelle 56), was bei bettlägerigen Patienten durchaus zureichend ist, kam es in fast allen Fällen zu mehr oder minder erheblichen Gewichtsverlusten (im Mittel 1,5 kg) in der Zeit der Sondenernährung. Die Gewichtsverluste bei der Sondenernährung können also aus dem Calorienmangel infolge verschlechterter Resorption *allein* nicht geklärt werden.

Tabelle 56.

Fall Nr.	I. Sondenernährung, vor Einführung des Schlauches gegessen					II. Sondenernährung, durch Schlauch gespritzt				
	1 Durchschnitt- licher Caloriengehalt der Nahrung	2 Durchschnitt- licher Caloriengehalt des Stuhles	3 Ausnutzung (bezogen auf Dif- ferenzen zwischen Nahrungs- und Stuhlcalorien)	4 Durchschnitt- licher Caloriengehalt des Urins	5 Durchschnittliche Calorienzufuhr pro Tag und kg Körpergewicht	1 Durchschnitt- licher Caloriengehalt der Nahrung	2 Durchschnitt- licher Caloriengehalt des Stuhles	3 Ausnutzung (bezogen auf Dif- ferenzen zwischen Nahrungs- und Stuhlcalorien)	4 Durchschnitt- licher Caloriengehalt des Urins	5 Durchschnittliche Calorienzufuhr pro Tag und kg Körpergewicht
1	2220	73	96,7	—	55,2	2258	247	89,1	51	56,1
2	2236	93	95,8	62	45,5	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	2175	148	92,7	65	41,8
6	2289	77	96,6	79	44,1	—	—	—	—	—
7	2002	143	92,9	—	37,3	2381	335	85,9	—	44,6
10	2405	123	94,9	—	41,6	2429	283	88,3	—	42,3
11	—	—	—	—	—	2179	135	93,9	73	38,9
15	—	—	—	—	—	2225	228	89,8	—	35,7
17	2180	92	95,8	87	28,7	2253	265	88,2	99	30,1

Es muß sich hierbei um Schwankungen des Wassergehalts des Organismus handeln. Andere Autoren (GUTZEIT) haben während der Sondenernährung erhebliche Gewichtszunahmen erzielt, zumindestens aber wurde das Körpergewicht behauptet. Wir haben wie andere Autoren besonders bei Kranken mit Zwölffingerdarmgeschwür mit dem Verfahren der transduodenalen Ernährung gute Erfahrungen gemacht. Alle Kranken nahmen, sobald die Sonde entfernt wurde, rasch an Gewicht zu, weit über den geringen während der Ernährung durch die Sonde erlittenen Gewichtsverlust hinaus.

Neuerdings ist von chirurgischer Seite vorgeschlagen worden, nach jeder größeren Magenoperation eine prophylaktische Jejunostomie zu machen. KIRSCHNER, der diesen Vorschlag machte, will dadurch den operierten Magen vorübergehend ausschalten und gleichzeitig Gelegenheit haben, möglichst bald nach der Operation mit der Nahrungszufuhr beginnen zu können. Die Jejunostomie soll an einer möglichst hochliegenden Darmschlinge — etwa 50 cm entfernt von der Flexura duodeno-jejunalis — angelegt werden, um eine möglichst gute Ausnutzung der zugeführten Nahrung zu erzielen. Als Ernährungs-

flüssigkeit empfiehlt KIRSCHNER ein Gemisch von 1750 ccm Vollmilch, 50 g Gries, 50 g Nährzucker, 200 g Sahne und 5 g Kochsalz. Nach dem Abkochen wird die Flüssigkeit auf 2 Liter aufgefüllt. Sobald die Mischung abgekühlt ist, wird 5 ccm Milchsäure unter ständigem Umrühren tropfenweise zugesetzt. Das Nahrungsgemisch wird täglich einmal zubereitet und im Eisschrank aufbewahrt. Das Gemisch soll in Mengen von 100 ccm auf 40° erwärmt, mit Hilfe einer Spritze langsam eingeführt werden. KIRSCHNER glaubt durch dieses Vorgehen die Sicherheit des Operationserfolges wesentlich gesteigert zu haben. Auch bei inoperablem Magencarcinom ist die Jejunostomie empfohlen worden, meines Erachtens zu Unrecht, da das Ende damit nur verzögert aber nicht aufgehalten werden kann.

c) Die rectale Ernährung.

Die rectale Ernährung stellt in jedem Falle nur einen Notbehelf dar. Eiweiß und Fette werden nicht resorbiert. Als Stickstoffträger kommen also nur Eiweißabbauprodukte, Aminosäuren — Albumosen und Peptongemische — in Frage. v. NOORDEN und SALOMON haben eine ausführliche kritische Zusammenstellung über den Wert der rectalen Nahrungszufuhr gegeben. Als Nährklyma wird folgendes Gemisch empfohlen: Witte-Pepton 30 g, Dextrin 50 g, Alkohol 9 g, Kochsalz 2 g, Wasser 300 g. Mehr als 2—3 solcher Nährklysmen können am Tage nicht verabreicht werden. Maximal werden etwa 750 Calorien zur Resorption gebracht. Außer diesen Nährklysmen sind Dauertropfklysmen folgender Zusammensetzung empfohlen worden: 300 g Wasser, 15 g Traubenzucker, 10 g 96%iger Alkohol oder 150 g Dextrin, 7 g Kochsalz, 30 g Alkohol, 1000 g Wasser. Dies letzte Gemisch soll die geringsten Reizerscheinungen machen. Aus den angegebenen Zahlen geht hervor, daß eine calorisch ausreichende rectale Ernährung unmöglich ist. Wesentlich bleibt die Flüssigkeitsresorption, die, solange der Darm nicht gereizt ist, ausreichend vonstatten geht.

d) Die parenterale Ernährung.

Die parenterale Ernährung ist nach schweren Operationen, bei völliger Unwegsamkeit des Magen-Darmweges und auch beim paralytischen Ileus angezeigt. Zwei Wege stehen zur Verfügung: 1. die intravenöse Infusion, 2. die subcutane Einverleibung. Als Material kommen nur isotonische Traubenzucker- und Calorielösungen in Frage. Am besten benutzt man die in Ampullen eingeschmolzenen sterilen 50%igen Traubenzuckerlösungen, welche man mit steriler Normosallösung auf 5—10%ige Lösungen verdünnt. Mehr als höchstens 2mal 1000 ccm können am Tage *intravenös* kaum verabreicht werden. Es empfiehlt sich, die Lösungen recht langsam einlaufen zu lassen, um den Kreislauf nicht so stark zu belasten.

e) Osmotherapie.

Die intravenöse Applikation hochprozentiger Traubenzuckerlösungen in kleiner Menge hat bestimmte *osmotische* Wirkungen. BÜRGER hat diese Form der Anwendung hochkonzentrierter Zuckerlösungen als *Osmotherapie* beschrieben und ihre Wirkungen am Mensch und Tier mit verschiedenen Mitarbeitern ausführlich studiert. Injiziert man einem normalen Menschen z. B. eine 35%ige Traubenzuckerlösung (35 g Dextrose in 70 ccm Aqua dest.) und verfolgt in bestimmten Zeitabständen das Verhältnis von Blutkörperchenvolumen zum Plasmavolumen im Hämatokriten, die refraktometrische bestimmte Serumdichte, das Hämoglobin und die Zahl der roten Blutkörperchen, so zeigt sich folgendes: Die Menge des in der Volumeinheit vorhandenen Plasmas (*Hirudin*) nimmt auf Kosten des Blutkörperchenvolumens zu. In unserm Beispiel von

60 auf 66,3%. Die Serumdichte, ausgedrückt in Eiweißprozenten, nimmt ab von 7,29 auf 6,45%, die Zahl der roten Blutkörperchen sinkt von 4,3 auf 4,1 Mill. und das Hämoglobin entsprechend von 69 auf 65%. Aus diesen Resultaten läßt sich ein Einstrom von etwa 132 ccm „Wasser“ in die Blutbahn berechnen. Diesem Einstrom von Gewebsflüssigkeit, welche eiweißärmer als das Plasma sein muß, ist die relative Zunahme des Plasmavolumens, die Abnahme des Eiweiß- und Hämoglobingehalts und der roten Blutkörperchenzahl zuzuschreiben: Es tritt also *als regelmäßige Folge der Injektion einer hypertonen Dextroselösung eine mehr oder weniger weitgehende Verdünnung des Blutes durch Gewebsflüssigkeit ein*. Über die genauere Zusammensetzung der eingeströmten Flüssigkeit haben wir uns außer durch refraktometrische Untersuchungen, durch Bestimmung des Gefrierpunktes und durch Leitfähigkeitsmessungen unterrichtet. Dabei zeigt sich, wie oben bemerkt, regelmäßig eine Abnahme des Eiweißgehalts, eine vorübergehende Zunahme der Gefrierpunktsdepression und eine Abnahme der Leitfähigkeit. Die mit der Leitfähigkeit gemessene Ionenkonzentration muß nach Injektion der Dextroselösung aus folgenden Gründen abnehmen: Der Zucker ist wenig dissoziiert und kommt als Elektrolyt nicht in Frage. Bei Mischung einer elektrolythaltigen Lösung von bekannter Leitfähigkeit mit Zuckerslösungen tritt regelmäßig eine Verminderung der Leitfähigkeit ein, welche durch die Ionenbildung, vielleicht auch durch Zunahme der Viscosität zu erklären ist. Daß aber noch ein weiterer Faktor bei dieser Abnahme der ionalen Konzentration im Spiele ist, zeigt das Absinken der Leitfähigkeit noch 40 und 60 Minuten nach der Injektion hypertoner Traubenzuckerlösungen. Es bleibt hier keine andere Deutung übrig als die, daß der durch die Abnahme der Refraktometerwerte bewiesene Einstrom einer eiweißarmen Flüssigkeit ins Blut auch arm an Ionen ist. Als Beispiel einer solchen osmotherapeutischen Mobilisation von Gewebsflüssigkeit gebe ich folgende Tabelle 57:

Tabelle 57.

Zeit	Bk.- Vol. ‰	Refr. = % Alb.		Δ	δ ° C	NaCl %
Vor der Injektion	356	55,8	7,37	109,866 · 10 ⁻⁴	—0,560	0,649
5 Min. nach der Injektion . .	323	50,1	6,14	106,95 · 10 ⁻⁴	—0,650	—
20 Min. nach der Injektion . .	327	52,2	6,59	100,84 · 10 ⁻⁴	—0,610	0,655
60 Min. nach der Injektion . .	356	53,3	6,83	108,53 · 10 ⁻⁴	—0,595	0,637
2 Stunden nach der Injektion	372	52,6	6,68	110,32 · 10 ⁻⁴	—0,565	0,649
Ödemflüssigkeit	—	23,7	0,354	123,45 · 10 ⁻⁴	—0,55	0,702

Ein 60jähriger Mann mit Herzinsuffizienz und Thrombose beider Vv. iliacae, welche zu hochgradigen Schwellungen der unteren Extremitäten geführt hat, erhält 139,4 g Dextrose = 2 g pro Körperkilogramm in 105 ccm Aq.

Durch diese osmotherapeutische Verwendung hochkonzentrierter Traubenzuckerlösungen wird also eine Art „innerer Transfusion“ erreicht, welche sich vor allem bei beginnenden Lungenödem aus zirkulatorischen Gründen oder auf entzündlicher Basis, z. B. Kampfgasvergiftungen, bewährt hat. Auch bei hohem Lumbaldruck ist es möglich, durch hypertone Zuckerslösungen den Druck vorübergehend herabzusetzen (Abb. 36).

Hat man Gründe, das plötzliche Einbringen größerer Flüssigkeits- und Zuckermengen in die Blutbahn zu vermeiden, macht man von dem Verfahren der *Dauertropfinfusion* Gebrauch (EICK, SCHNITZLER). SCHNITZLER empfiehlt für die Dauertropfinfusion die Vene freizulegen und die Kanüle einzubinden.

Ich halte die Einbindung nicht für nötig, wenn die Vene gut gefüllt ist und sich leicht treffen läßt. In die Zuleitung schaltet man die MARTINSche Tropfkugel ein. Die Tropfenzahl soll auf etwa 30 in der Minute eingestellt werden. SCHNITZLER läßt innerhalb von 24 Stunden 500—2000 ccm 6%iger Calorose-lösung einfließen. Diese Dauertropfinfusion ist besonders für die Behandlung postoperativer Zustände empfohlen worden. Auch bei perforiertem oder frisch-

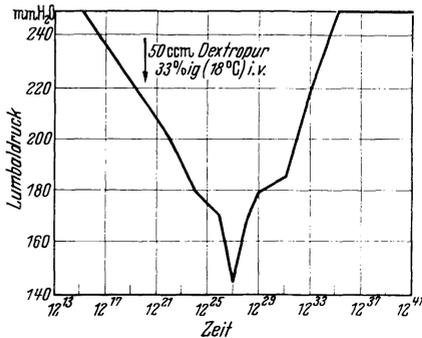


Abb. 36. Osmotherapeutische Senkung des Lumbaldruckes nach HEINRICH.

blutendem Magengeschwür, bei Peritonitiden kann diese Form der parenteralen Ernährung Anwendung finden. Sie ist in einzelnen Fällen bis zu 10 Tagen fortgesetzt worden. Über die Bedenken, welche gegen die gehäufte Anwendung von intravenösen Infusionen erhoben wurden, hat BASS referiert. Ich bin mit BASS und MARTINI der Meinung, daß die intravenöse Therapie und Ernährung keine wesentliche Bedeutung für die Entstehung vermehrter Thrombosen und Embolien haben.

Die subcutane Einverleibung von isotonischen Traubenzuckerlösungen wird von den meisten Kranken unangenehm empfunden und ist daher, wenn irgend möglich, zu vermeiden. Die Calorienmenge, welche man auf diesem parenteralen Wege dem Kranken beibringen kann, schwankt zwischen 400 und 600. Sie ist also ebenso wie die rectale Ernährung nur ein Notbehelf und genügt in keiner Weise das Leben zu erhalten.

8. Ernährung in der Schwangerschaft.

Die Schwangerenernährung ist in neuerer Zeit besonders von der Schule ROBERT SCHRÖDER in Leipzig speziell von seinen Mitarbeitern GAETGENS und ALBERS untersucht worden. In der Schwangerschaft werden sowohl an den Betriebs- wie an den Baustoffwechsel besondere Anforderungen gestellt. Es ist klar, daß das heranwachsende Kind an den Umsetzungen teilhat, und daß somit der Grundumsatz der Mutter ansteigen muß. Die Steigerungen werden sehr verschieden angegeben. DIETEL fand Erhöhungen von 9—40% mit einem Mittelwert von 21%. SCHRÖDER ließ 55 Schwangere untersuchen und fand in 36 Fällen eine über die obere Grenze der Norm hinausgehende Grundumsatzsteigerung zwischen 12 und 30%.

Der Eiweißstoffwechsel zeigt eine stark positive Stickstoffbilanz. Besonders in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft. Das ist verständlich. Der Stickstoff wird zum Aufbau des heranwachsenden Kindes verwendet. Die Stickstoffretention während der Tragzeit soll aber weit über die in den Eiweißkörpern des Fetus und in der Placenta enthaltenen Stickstoffmengen hinausgehen. Das hat darin seinen Grund, daß sich die Wachstumsvorgänge nicht auf das Kind beschränken, sondern auch am mütterlichen Organismus festzustellen sind. Der Uterus, die Mammæ und einzelne innersekretorische Drüsen hypertrophieren in der Gravidität zwangsläufig.

In der ersten Hälfte der Schwangerschaft ist bei Tieren von MURLIN gelegentlich eine negative Stickstoffbilanz gefunden worden. Die Akten über diese Frage sind noch nicht geschlossen.

Die Größe der täglichen N-Retention bei der schwangeren Frau wird mit 1,8 g N angegeben, was etwa einer Eiweißmenge von 11 g entspricht. Dieser erhöhte Eiweißbedarf muß in der Ernährung der Schwangeren Berücksichtigung

finden. GAEHTGENS fordert dementsprechend 100 g Eiweiß täglich, so daß etwa „410 Calorien des Gesamtcalorienbedarfs von etwa 2500 Calorien durch Eiweiß zu bestreiten wären“. Daß der Eiweißstoffwechsel in der Schwangerschaft stark beansprucht wird, geht vielleicht auch aus der erheblichen Herabsetzung des Albuminanteils im Schwangerenblut hervor, auf den ALBERS hingewiesen hat. Diese Herabsetzung des Albuminanteils im Schwangerenblut wird allerdings von ALBERS als der Ausdruck einer „Albuminurie ins Gewebe“ gedeutet. Mit der Abwanderung der fein dispersen Eiweiße aus der Blutbahn wird naturgemäß auch der kolloidosmotische Druck des Blutes vermindert. Sein Wasserbindungsvermögen sinkt. Auf alle Fälle lehren diese Beobachtungen, daß wir mit der Eiweißzufuhr bei Schwangeren nicht geizen dürfen, und wenn irgend möglich, nicht unter die angegebene Forderung von 100 g pro Tag heruntergehen sollten.

Die Fette sollen nach den Forderungen der SCHRÖDERSCHEN Schule in einer täglichen Menge von etwa 60 g vertreten sein, das entspräche rund 560 Calorien. Eine erhöhte Fettzufuhr wird abgelehnt. Auf Grund des Ausfalls verschiedener Leberfunktionsproben wird geschlossen, daß fettreich ernährte Schwangere eine gewisse Insuffizienz gegenüber einer ketogenen Diät haben sollen. Ich habe über diese Frage kein eigenes Urteil, bin aber nicht davon überzeugt, daß man einer Schwangeren die sonst gesund ist, durch reichlichere Fettzufuhr, etwa 100 g am Tage, schaden kann.

Der Rest des Calorienbedarfs der Schwangeren ist mit Kohlehydraten etwa 400 g pro Tag zu decken.

Hinsichtlich der *Mineralien* ist daran zu erinnern, daß zum Aufbau des Kindes ein erhöhter Bedarf an Calcium, Eisen, Phosphorsäure und Mangan für die Mutter gegeben ist. Die Bereitschaft zur Tetanie und Zahncaries in der Gravidität und Lactation wird auf Störungen des Kalkstoffwechsels bezogen, der sich allerdings nicht in einer Herabsetzung des Blutkalkspiegels äußert. Es wird von den Gynäkologen daher eine prophylaktische Zusatzverabreichung von Calcium empfohlen, die sich durchaus bewährt haben soll. Die *Kochsalzmenge* der Schwangerenkost soll 7—10 g betragen.

Hinsichtlich der *akzessorischen* Nährstoffe soll in der Gravidität eine gesteigerte Gefahr von Mangelzuständen bestehen. Bei ausreichendem Angebot und ungestörter Resorption der Vitamine kann diese erhöhte Neigung zu Mangelzuständen wohl am ehesten in einem gesteigerten Verbrauch im Organismus der Schwangeren begründet sein. Nach Untersuchungen von GAEHTGENS und anderen fehlt in der Gravidität in einem hohen Prozentsatz der Fälle das Vitamin A völlig im Serum. Vergleicht man die *Mittelwerte* der gesunden nicht-graviden Frauen mit den Serumwerten der Schwangeren so liegen die letzteren regelmäßig tiefer. Anders liegen die Verhältnisse hinsichtlich des Carotins, also das A-Provitamin. Hier werden für Gravide 60 γ -% Serum, für die Kontrollen 61 γ -% als Durchschnittswert angegeben. Entsprechend der Armut des Schwangerenserums an Vitamin A ist die Neigung der schwangeren Frau zur Nachtblindheit gesteigert.

Der verminderte Vitamin A-Gehalt im Serum wird mit der Einschränkung der Carotinumlagerung in der Leber erklärt. Die Eklampsieleber soll an Vitamin A verarmen (GUGGISBERG). Außer den angeführten Faktoren wird die Verminderung des Vitamin A im Schwangerenblut wohl auch durch die Speicherung desselben in der Frucht zu erklären sein.

Für den kindlichen *Baustoffwechsel* spielt ebenso wie für den der heranreifenden Frucht das reagible Kohlehydrat ein unentbehrliches Material. Der Zucker ist in erster Linie ein idealer Baustoff, eine Kohlenstoffverbindung, in der jedes Kohlenstoffatom einmal anoxydiert ist. Bei dieser Sachlage ist es

verständlich, daß der Kohlehydratstoffwechsel der Schwangeren Veränderungen erleidet, welche sicher mit dem Baustoffwechsel der Frucht in Beziehung stehen. *Ich* habe auf diese Verhältnisse in meinem Referat über die Ernährungsbehandlung der Zuckerkrankheit, Wiesbaden 1937, hingewiesen. Mit dieser Anspannung des Kohlehydratstoffwechsels ist wiederum der gesteigerte Bedarf an *Vitamin B₁* zu erklären. In Beriberi-befallenen Ländern (z. B. Südindien) sollen die Graviden fast ausnahmslos an dieser Krankheit leiden (BALFOUR-TALPADE). Die Schwangerschaftsneuritis wird von vielen Gynäkologen als Folge eines Mangels an *B₁* aufgefaßt. Körperliche Arbeit, überstandene Operationen, Krankheiten, Aborte mit großem Blutverlust oder hohem Fieber, rasche Geburtenfolge, sollen den Ausbruch der Mangelerscheinungen von *B₁* begünstigen. STÄHLER hat Schwangere mit Anästhesien, Parästhesien, Hyperästhesien umschriebener Hautbezirke mit Neuralgien und Neuritiden peripherer Nerven und gelegentlich auftretenden Akroödemen mit großen Dosen von Vitamin *B₁* in Gestalt von Betaxin, Betabion oder Benerva dauernd geheilt.

Derselbe Autor fand nach intramuskulärer Belastung mit Vitamin *B₁* bei graviden, gesunden und kranken Frauen im Gegensatz zu Nichtschwangeren eine fast vollständige Retention der gesamten Belastungsdosis. Gesunde Personen sollen nach Injektion von 10 mg (= 10000 γ) Aneurin etwa 25—30% in der 24stündigen Harnmenge wieder ausscheiden. GAETGENS konnte die Befunde STÄHLERS nicht bestätigen und glaubt, daß die Retentionen von Vitamin *B₁* nach Belastungen bei Schwangeren nur dann gefunden werden, wenn bereits eine Mangelernährung vorliegt.

Hinsichtlich des *Askorbinsäurebedarfs* gilt das gleiche wie für Vitamin *B₁*. Der Tagesverbrauch an Askorbinsäure ist etwa auf das Doppelte gesteigert. Es wird daher von den Gynäkologen gefordert, der Schwangeren statt 50 mg 100 mg Askorbinsäure pro Tag zuzuführen. Die Steigerung des Askorbinsäurebedarfs ist nicht allein durch die Abwanderung von Vitamin C in die Frucht, sondern wohl im wesentlichen durch einen gesteigerten Umsatz von Vitamin C im Körper der Mutter im Sinne WACHOLDERS zu erklären.

In der *Lactation* ist der Bedarf an Vitamin C und anderen Vitaminen naturgemäß schon aus dem Grunde gesteigert, weil in der Frauenmilch neben anderen Vitaminen etwa 4,4 mg-% Askorbinsäure enthalten sind. Da der Säugling im 2.—3. Lebensmonat von seiner Mutter ungefähr ein Liter Milch täglich aufnimmt, erhält er mit der Milch rund 50 mg Vitamin C, die der Mutter entzogen werden.

Neben Eigelb, Hefe und Eßpilzen ist die Milch und ihre Derivate die Hauptquelle des *Vitamin D*. In der Kuhmilch sind 0,2—0,4 γ -% D enthalten. Für die Frauenmilch liegen quantitative Angaben nicht vor. Es ist daher zu fordern, daß die Ernährung bei stillenden Müttern vitaminreich gestaltet wird.

Literatur.

I. Nährstoffe und Nahrungsbedarf.

Zusammenfassende Darstellungen.

(Diese sind bei den einzelnen Kapiteln nicht jedesmal zitiert.)

ALBERS: (1) Der Vitaminhaushalt der Schwangeren. Leipzig 1939. — (2) Normale und pathologische Physiologie im Wasserhaushalt der Schwangeren. Leipzig: Georg Thieme 1939. — ALBU u. NEUBERG: Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels. Berlin: Springer 1906.

BERG, RAGNAR: (1) Die Nahrungs- und Genußmittel. Dresden: Verlag für angewandte Lebenspflege 1929. — (2) Die Spurenelemente in unserer Nahrung und unserem Körper. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1940. — BICKEL: Die Ernährung der olympischen Wettkämpfer. Berlin: Deutsche Verlagsgesellschaft 1938. — BIRCHER-BENNER: Eine neue Ernährungslehre. Zürich 1928. — BRÄUTIGAM: Inaug.-Diss. Leipzig 1936.

CETTI: Zit. nach v. NOORDENS Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels, 2. Aufl., Bd. I, S. 522. Berlin: August Hirschwald 1906.

GAEHTGENS: Grundlage der Schwangerenernährung. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1940. — GLATZEL: Allgemeine Diätetik und Ernährungslehre von STEPP, S. 505. Berlin: Springer 1939. — GRAFE: Aus: Pathologische Physiologie des Gesamtstoffwechsels, S. 181. München: J. F. Bergmann 1923. — GÜRBER: Salze des Blutes. Habilitationsschrift Würzburg 1904.

HEILMEYER u. PLÖTNER: Das Serumeisen und die Eisenmangelkrankheit. Jena: Gustav Fischer 1937. — HERZFELD-GORMIDOR: Diss. Zürich 1912. — HINDHEDE: Gesundheit durch richtige und einfache Ernährung. Leipzig: Johann Ambrosius Barth 1934. — HINTZE: Geographie und Geschichte der Ernährung. Leipzig: Georg Thieme 1934.

KEHRER: In HALBAN-SEITZ' Biologie und Pathologie des Weibes, Bd. VI/2, S. 714. 1926. — KLINKE: Der Mineralstoffwechsel Physiologie und Pathologie. Leipzig-Wien: Franz Deuticke 1931. — KOLLATH: Aus WIRZ: Vom Brot, Wissen und Erkenntnisse, S. 60. Stuttgart 1940. — KRÖNER u. VÖLKSEN: Die Kartoffel. Beih. Z. d. Ernähr. H. 9. — KRÜGER: Inaug.-Diss. Rostock 1932.

LAVOISIER: Sur la respiration des animaux et sur les changements qui arrivent à l'air en passant par leur poulmon Paris 1777. Siehe auch Gesammelte Werke 2. Paris 1862. — LEHNARTZ: Physiologie der Ernährung. In STEPP: Ernährungslehre. Berlin: Springer 1939. — LICHTWITZ: Die Praxis der Nierenkrankheiten, 3. Aufl. Berlin: Springer 1934. — LIEBIG: Organische Chemie in ihrer Anwendung auf Physiologie und Pathologie, 1. Aufl. 1842.

MICHAELIS u. RONA: Nach SCHADE: Die physikalische Chemie in der inneren Medizin, S. 144. Dresden: Theodor Steinkopff 1921.

NEUMANN, R. O.: Die im Kriege 1914/1918 verwendeten und zur Verwendung empfohlenen Brote, Brotersatz- und Brotstreckmittel. Berlin 1920. — v. NOORDEN u. SALOMON: Handbuch der Ernährungslehre, Bd. I: Allgemeine Diätetik. Berlin 1920.

RADERMACHER: Inaug.-Diss. Bonn 1934. — REIN: Einführung in die Physiologie des Menschen. Berlin: Springer 1936. — RUBNER: Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung. Leipzig-Wien: Franz Deuticke 1902.

SCHADE: Die physikalische Chemie in der inneren Medizin. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1921. — SCHEUNERT: Der Vitamingehalt der deutschen Nahrungsmittel. II. Mehl und Brot. Berlin: Springer 1930. — SCHEUNERT u. WAGNER: Vitamine und Hormone, S. 1—8. 1941. — SCHWEIGART: Der Ernährungshaushalt des deutschen Volkes. Berlin 1938.

VOIT: HERMANN'S Handbuch der Physiologie, Bd. 6/I. 1881. — VOLHARD u. BORKELOH: Kochsalzfreie Kost.

WENDT: Handbuch der Biochemie, Bd. 8, S. 183. 1925. — WICKEL: 46 (Neue Folge 5), 21 (1935). — WIEBEL: Ernährung und Leistungssport. Leipzig: Georg Thieme 1941. — WIRZ u. Mitarb.: Vom Brot, Wissen und Erkenntnisse. Stuttgart: Hippokrates-Verlag Marquardt u. Cie. 1940.

ZIEGELMAYR: Unsere Lebensmittel und ihre Veränderungen. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff 1940.

Einzelarbeiten.

ABDERHALDEN: (1) Hoppe-Seylers Z. **23**, 521 (1897). — (2) Hoppe-Seylers Z. **25**, 67 (1898). — (3) Hoppe-Seylers Z. **177**, 207 (1920). — ALBERS: Arch. Gynäk. **165**, H. 2 (1937).

BATKE: Pflügers Arch. **168**, 89 (1917). — BALFOUR-TALPADE: J. State Med. **44**, 391 (1936). — BARDACHZI u. SEKELES: Med. Klin. **1932 II**, 1635. — BASS: Bruns' Beitr. **159**, 302 (1934). — BECKER u. HAMALAINEN: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Leipz.) **31**, 209 (1914). — BERTRAM: C. r. Acad. Sci. Paris **154**, 381 (1912). — BICKEL: Eiweißernährung als Grundlage körperlicher Leistungsfähigkeit. Med. Welt **1941 I**, 1045. — BISCHOFF: Z. ration. Med. **20** (1863). — BLEYER: Biochem. Z. **170**, 265 (1926). — BOAS: Aus WIRZ siehe dort S. 22. Du Bois: Arch. int. Med. **17**, 915 (1916). — BOOTHBY, BERKSON and DUNN: Amer. J. Physiol. **116**, 468 (1936). — BÜRGER: (1) Kohlehydratkost bei Kriegsgefangenen. Münch. med. Wschr. **1918 I**, 318. — (2) Wirkung intravenöser Zuckeringjektionen auf den Gaswechsel. Biochem. Z. **124** (1921). — (3) Osmotherapie. Ther. Gegenw., Jan./Febr. **1925**. — (4) Ernährung bei Zuckerkrankheit. Verh. dtsh. Ges. inn. Med. **1937**, 23. — BÜRGER u. BAUR: Osmotherapie. (1) Z. exper. Med. **42**, 296 (1924). — (2) Z. exper. Med. **42**, 568 (1924). — (3) III. Mitt. Z. exper. Med. **49**, 147 (1926). — (4) IV. Mitt. Z. exper. Med. **56**, 2 (1927). — (5) Klin. Wschr. 3. Jahrg., Nr 11. — BÜRGER u. HAGEMANN: Osmotherapie. (1) Z. exper. Med. **11**, H. 3/4 (1920). — (2) Dtsch. med. Wschr. **1921 I**. — (3) Z. exper. Med. **26**, H. 1/2 (1922). — BÜRGER u. HEINRICH: Ausnutzung der Kriegskost. Dtsch. Z. Verdgs- u. Stoffw.-krkh. **4**, 326 (1940/41). — BÜRGER u. LENDLE: Osmotherapie. Arch. f. exper. Path. **109**, H. 1/2 (1925). — BÜRGER, MANCKE u. SEGGER: Nahrungsausnutzung beim kranken Menschen. Dtsch. Z. Verdgs- u. Stoffw.-krkh. **2**, 209 (1939).

CHRISTENSEN u. HANSEN: Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.) **81**, 160 (1939). — CURSCHMANN: Med. Welt **1938 I**.

DAIBER: Schweiz. Wschr. Pharm. **34**, 395 (1896). — DAMIENS: (1) C. r. Acad. Sci. Paris **171**, 930 (1920). — (2) C. r. Acad. Sci. Paris **193**, 1460 (1931). — DANIELS and WRIGHT: J. Nutrit. **8**, 125 (1934). — DIETEL: (1) Z. Geburtsh. **111**, 316 (1934). — (2) Arch. Gynäk. **161**, 243 (1936). — DILLER: Z. Volksernähr **14**, H. 11 (1939).

EICK: Zbl. Chir. **52**, 2466 (1925). — EINHORN: (1) Duodenalsonde. Berl. klin. Wschr. **1910 II**, 1571. — (2) Verweilsonde. Dtsch. med. Wschr. **1913 II**, 1404. — EISENBRAND, SIENZ u. WEGEL: Med. u. Chemie, Bd. 4, S. 259. 1942. — EULER: Siehe WIRZ S. 47.

FASOLD u. PETERS: Z. exper. Med. **92**, 57 (1933). — FELEENBERG: (1) Biochem. Z. **174**, 341 (1926). — (2) Biochem. Z. **193**, 384 (1928). — (3) Biochem. Z. **224**, 176 (1930). — FOLIN: Amer. J. Physiol. **13**, 171 (1905). — FUNNEL, McVAHLTEICH, MORRIS, McLEOD and ROSE: J. Nutrit. **11**, 37 (1936).

GÄEBLER: J. of biol. Chem. **81**, 41 (1929). — GAMBLE, ROSS and TISDALL: J. of biol. Chem. **57**, 633 (1923). — GLATZEL: Das Kochsalz und seine Bedeutung in der Klinik. Erg. inn. Med. **53** (1937). — GRAFE: Die Grundsätze der Ernährung im Training und bei sportlichen Anstrengungen. Verh. Ges. Verdgs- u. Stoffw.krkh., 13. Tagg Berlin **1936**, 110. — GRÜNINGER: Mschr. Kinderheilk. **74**, 100 (1938). — GUGGISBERG: (1) Erg. Vitamin- u. Hormonforsch. **1** (1937). — (2) Ber. Gynäk. **37**, H. 7 (1938). — GUTZEIT: Münch. med. Wschr. **1930 I**, 446.

HANSON: Die Ernährung, VI, S. 273. 1941. — HEILMEYER u. PLÖTNER: Das Serum-eisen und die Eisenmangelkrankheit. Jena: Gustav Fischer 1937. — HENDERSON u. SPIRO: Biochem. Z. **15**, 105 (1909). — HENNING: (1) Arch. Verdgskrkh. **41**, 321 (1927). — (2) Arch. Verdgskrkh. **42**, 1 (1928). — HEUPKE: Das Brot. Dtsch. med. Wschr. **1934 II**, 1823. — HOHNES and REMINGTON: Amer. J. Dis. Childr. **49**, 94 (1935). — HOSKE u. PAUL: Dtsch. med. Wschr. **1937 II**, 1364.

JÄKLE: Klin. Wschr. **1925 II**, 2060.

KEIL and NELSON: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **28**, 392 (1931). — KIRSCHNER: Zbl. Chir. **56**, 1302 (1929). — KLINKE u. LEUTHARDT: Klin. Wschr. **1929 II**, 2409. — KORBSCH: Med. Klin. **1932 I**, 1069. — KORKHAUS: Dtsch. med. Wschr. **1937 II**, 1861.

LEHMANN: Med. Welt **1934 I**, 906. — LEHMANN u. SZAKALL: Chlor- und Wasserhaushalt bei Hitzearbeit. Ber. Physiol. **96**, 650 (1937). — LEO: Verh. Kongr. inn. Med. Leipzig **1904**. — LÖHR: (1) Arch. f. exper. Path. **180**, 332 (1936). — (2) Naunyn-Schmiedebergs Arch. **180**, 344 (1936). — LUNDE, BÖE et GLOSS: Conseil. internat. Explorat. Mer. **5**, 216 (1930). — LUSK, GRAHAM: Erg. Physiol. **33**, 103 (1931).

MERGULIES: Diagnostica e Tecnica Labor. **9**, 383 (1938). — MARTINI: Münch. med. Wschr. **1928 II**, 1593. — MAYER: Mayers Schriften **2**, 249 (1893). — MEYER: Z. exper. Med. **41**, 52 (1924). — MÖBIUS: (1) Biochem. Z. **253**, 275 (1932). — (2) Klin. Wschr. **1934 II**, 1349. — MÖBIUS u. NOLTE: Z. klin. Med. **128**, 174 (1935). — MOLLNAR u. HETENYI: Arch. Verdgskrkh. **1922**, 8. — MORGULIS and BELLMANN: Amer. J. Physiol. **84**, 350 (1928). — MORUZZI: Giorn. Clin. med. **20**, 199 (1939). — MÜLLER, F. von: Dtsch. med. Wschr. **1922 I**, 17. — MUNCK: Siehe v. NOORDEN. — MURLIN: Zit. nach GAERTGEN.

NENCKI u. SCHOUVOW-SIMANOWSKY: Arch. f. exper. Path. **34**, 313 (1894). — NORD, F. and H. J. DEUEL: J. of biol. Chem. **80**, 115 (1928). — NUTI: Giorn. Clin. med. **19**, 673 (1938).

OSBORNE u. MENDEL: Hoppe-Seylers Z. **80**, 307 (1912).

PFEIFFER, G.: Biochem. Z. **215**, 197 (1929). — PLAUT (aus der Arbeit SIEDE u. TIETZE): Dtsch. med. Wschr. **1922 II**.

RADERMACHER: Diss. Bonn 1935. — RAPINESI: Policlinico, sez. **33**, 354 (1926). — RAPPORT and BEARD: (1) J. of biol. Chem. **73**, 299 (1927). — (2) J. of biol. Chem. **80**, 413 (1928). — REHDER: Münch. med. Wschr. **1930 I**, 442. — REITH: Ber. öffentl. Ges.pflege Niedrl. **2**, 615 (1930). — ROLLY: Dtsch. med. Wschr. **1921 I**, 417. — ROSE: J. Nutrit. **11**, 37 (1936). — ROSEMANN: Pflügers Arch. **190**, 1 (1921). — RUBNER: Z. Biol. **15**, 485 (1879).

SCHENK: Münch. med. Wschr. **1936 II**, 1535. — SCHEUNERT: Forsch.dienst **3**, 519 (1937). — SCHEUNERT u. SCHIEBLICH: Biochem. Z. **290**, 390 (1937). — SCHEUNERT u. WAGNER: Biochem. Z. **295**, 107 (1937). — SCHNITZLER: Wien. klin. Wschr. **1933 I**, 659. — SCHRÖDER: Kongr. inn. Med. Wiesbaden. Arch. Gynäk. **150**, 1 (1932). — SEGEL: Erg. inn. Med. **58**, 582 (1940). — SCOTT and FISHER: (1) Menschlicher Pankreas. J. clin. Invest. **17**, 725 (1938). — (2) Amer. J. Physiol. **121**, 253 (1938). — SIEDE u. TIETZE: Klin. Wschr. **1940 I**, 1126. — SIMAKOV: Bull. Biol. et Méd. expér. URSS. **4**, 453 (1937). — VAN SLYKE: J. of biol. Chem. **48**, 153 (1921). — SPECK: Erg. Physiol. **2**, 1 (1903). — STÄHLER: (1) Münch. med. Wschr. **1937 I**, 327. — (2) Dtsch. med. Wschr. **1938**. — STÖHR: Z. exper. Med. **95**, 55 (1934). — STOKLASA: Z. angew. Chem. **40**, 20 (1927). — STURM: Klin. Wschr. **1931 II**, 1694. — SÜSSKIND: (1) Z. exper. Med. **72**, 119 (1930). — (2) Z. Ernähr **3**, 345 (1933). — (3) Arch. Verdgskrkh. **54**, 197 (1933). — (4) Arch. Verdgskrkh. **58**, 342 (1935).

- TALBOTT: Heat cramps. *Medicine* **14**, 323 (1935). — THOMAS: (1) Biologische Wertigkeit. *Virchows Arch.* **1**, 219 (1909). — (2) Physiologisches Stickstoffminimum. *Arch. f. (Anat. u.) Physiol.* **1910**, 249. — TROPP: (1) Ernährung **6**, 77 (1941). — (2) Ernährung **6**, 108 (1941).
 VEIL u. STURM: *Dtsch. Arch. klin. Med.* **147**, 166 (1925). — VERNADSKY, W. J.: (1) *C. r. Acad. Sci. Paris* **175**, 382 (1922). — (2) *C. r. Acad. Sci. Paris* **179**, 1215 (1924). — VOLKMANN: *Ber. sächs. Ges. Wiss.* **1874**.
 WACHHOLDER: (1) *Fortschr. Neur.* **10**, 260 (1938). — (2) *Pflügers Arch.* **241**, 370 (1938). — (3) Ernährung **5**, 79 (1940). — WASSERMAYER: *Naunyn-Schmiedebergs Arch.* **143**, 117 (1929). — WIDMANN: *Biochem. Z.* **254**, 223 (1932). — WIETZEL: *Fette u. Seifen* **46**, 21 (1939). — v. WYSS: (1) *Arch. f. exper. Path.* **55**, 263 (1906). — (2) *Arch. f. exper. Path.* **59**, 186 (1908).
 ZONDEK u. BIER: *Biochem. Z.* **241**, 491 (1932). — ZUNTZ u. v. MEHRING: *Pflügers Arch.* **32**, 173 (1893).

II. Ernährungsstörungen.

Zusammenfassende Darstellungen.

- BIERENS DE HAAN: Über den Stoffwechsel bei Lebercirrhose. Inaug.-Diss. Leiden 1896. *Ref. Virchows Arch. Jber.* **168** (1896). — BISCHOFF u. VOIT: Die Gesetze der Ernährung des Fleischfressers. Leipzig: C. F. Winter 1860. — BÜRGER: Die Ödemkrankheit. *Erg. inn. Med.* **18**, 192 (1920). — BROWNING: *The Vitamins*. London 1931. — VAN DEN BURG: *De Geneesheer in Nederlandsch-Indie Batavia* 1887.
 CURSCHMANN: MATTHES-CURSCHMANN'S Lehrbuch der Differentialdiagnose innerer Krankheiten, 7. Aufl. Berlin: Springer 1937.
 EMMERIE: De chemische Bepaling van Tocopherol (Vitamine E) Proefschrift Utrecht 1941. — ENGEL: Biologische Onderzoekingen over Vitamine E. Proefschrift Utrecht 1941.
 FRANCONI: *Der intestinale Infantilismus*. Berlin: S. Karger 1928. — FÜRTH: *Physiologie und pathologische Chemie*, Bd. 2, S. 438. Leipzig: F. C. W. Vogel 1927. — FUNK: *Die Vitamine*. München: J. F. Bergmann 1924.
 GAEHTGENS: Bei ALBERS: *Kolloide, Elektrolyte und Hormone*. Leipzig: Georg Thieme 1942. — GRAFE: *Pathologische Physiologie des Gesamtstoffwechsels und Kraftwechsels*, S. 107. München: J. F. Bergmann 1923. — GREIG: *Scientific Memoirs by Officers of the Medical and Sanitary departments of the government of India*. Calcutta 1912.
 HANSEN u. STAA: *Die einheimische Sprue*. Leipzig: Georg Thieme 1936. — HESSTHAYSEN: *Non Tropical Sprue*. London u. Kopenhagen 1932. — HOLZHAUSEN: *Die Deutschen in Rußland*, 1912.
 KARRER, EULER, KUHN and BROCKMANN: *The vitamins*. New York 1931. — KELLER: *Des Kindes Ernährung, Ernährungsstörungen und Ernährungstherapie* von CZERNY und KELLER, 2. Aufl., Bd. 2, S. 528. Leipzig u. Wien 1925. — KISSKALT: *Handbuch der Hygiene* von GRUBER, RUBNER und FISCHER, Bd. IV, 1. Abt., S. 250. 1912. — KOLLER: *Das Vitamin K in seiner klinischen Bedeutung*. Leipzig: Georg Thieme 1941.
 LINDQUIST: (1) *Studien über das Vitamin A beim Menschen*. Uppsala 1938.
 MACLOED, LOVELL u. DAVIDSON: *Zit. nach BÄLZ und MIURA: In MENSES Handbuch der Tropenkrankheiten*, Bd. 2, S. 158. 1905. — MANSON: *Zit. nach BÄLZ und MIURA: In MENSES Handbuch der Tropenkrankheiten*, Bd. 2. 1905. — MEYER, F.: *Diss. Kiel* 1919.
 NOCHT: *Vorlesungen für Schiffsärzte*. Leipzig 1905. — v. NOORDEN: *Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels*, Bd. I, S. 531. 1906.
 RUBNER: *Die Gesetze des Energieverbrauchs bei der Ernährung*. Leipzig u. Wien: Franz Deuticke 1902. — RUSCHHAUPT: *Über ausgedehnte Darmresektionen*. Inaug.-Diss. Bonn 1901.
 SCHENK u. MEYER: *Das Fasten*. Hippokrates-Verlag 1938. — SCHMIDT u. STRASBURGER: *Die Faeces des Menschen*, II. Teil, S. 152. Berlin: August Hirschwald 1902. — SEYDERHELM u. GREBE: *Vitamine*. Leipzig 1935. — SHERMAN and SMITH: *The vitamins*. New York 1931. — STEPP, KÜHNAU u. SCHROEDER: *Die Vitamine und ihre klinische Anwendung*. Stuttgart: Ferdinand Enke 1936.
 VOLHARD: *Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen*. Handbuch der inneren Medizin, 2. Aufl., Bd. 6, S. 1764.
 WEINTRAUD: *Die Bedeutung des quantitativen Stoffwechselsversuchs für die Diagnostik innerer Krankheiten*. *Die Heilkunde*, H. II. 1898.

Einzelarbeiten.

- ABBOT, C. F., N. R. OVELSTREET: *Amer. J. Physiol.* Nr 254, 126 (1939). — ABDERHALDEN u. WERTHEIMER: (1) *Pflügers Arch.* **195**, 480 (1927). — (2) *Pflügers Arch.* **233**, 395 (1934). — ABELIN: (1) *Klin. Wschr.* **1931 II**, 2205. — (2) *Hoppe-Seylers Z.* **217**, 109 (1933). — (3) *Z. Vitaminforsch.* **4**, 120 (1935). — ALBU: *Berl. klin. Wschr.* **1901 II**. — ALWENS: *Münch. med. Wschr.* **1919 II**, 1071.
 BALTACEANU, CH. et C. VASILIU: *Les modifications de composition de la bile dans l'inanition*. *C. r. Soc. Biol. Paris* **126**, 715 (1937). — BAUCKE, BRIEGER u. WACHHOLDER:

Pflügers Arch. **242**, 269 (1939). — BEDSON and ZILVA: Brit. J. exper. Path. **4/5**, 306 (1923). — BENEDICT: A Study of prolonged Washington 1915. Hunger. Carneg. Inst. Publ. **77** (1907). — BENTSATH, A.: ST. RUSZNYAK and A. SZENT GYÖRGI: Vitamin nature of flavones (Vitaminatur der Flavone) (Inst. of Med. Chem. a. Med. Clin., Szegred.). Nature (Lond.) **1936 II**, 798. — BICKEL: Die Brotnahrung. Leipzig: Georg Thieme 1937. — BIELSCHOWSKY: J. Psychol. u. Neurol. **36** (1928). — BIRCH, GYÖRGY and HARRIS: Antipellagra-Vitamin. Biochemic. J. **29**, 2830 (1935). — BIRNBACHER: (1) Abh. Augenheilk. **1927**, H. 4. — (2) Wien. klin. Wschr. **1928 II**, 698. — BODECHTEL: Med. Klin. **1941 II**. — BÖGER u. MARTIN: Münch. med. Wschr. **1935 I**. — BÖGER u. SCHRÖDER: (1) Münch. med. Wschr. **1934 I**, 842. — (2) Klin. Wschr. **1934 I**. — BOETTNER: Med. Klin. **1917 I**, 420. — BRUGSCH: Z. klin. Med. **58**, 518 (1906). — BUDZINSKY u. CHELCHOWSKI: Przegl. lek. (poln.) **54**, 1 (1915). — BÜRGER: (1) Epidemisches Ödem und Enterokolitis. Z. exper. Med. **8**, 367 (1919). — (2) Erg. inn. Med. **18**, 192 (1920). — (3) Antiphlogistische Ernährung. Dtsch. med. Wschr. **1937 I**, 475. — BÜRGER u. GRÜTZ: Lipoidose. Arch. f. Dermat. **166**, 542 (1932). — BÜRGER u. HABS: Klin. Wschr. **1927 II**, 2125. — BÜRGER u. HAGEMANN: Osmotherapie. Dtsch. med. Wschr. **1921 I**. — BÜRGER u. HEINRICH: (1) Dtsch. Z. Verdgs.- u. Stoffw.krkh., Bd. VI, S. 153. 1943. Sprue. — (2) Ödemkrankheit. Dtsch. Z. Verdgs.- u. Stoffw.krkh. 1943. — BÜRGER u. KONJETZNY: Magensekretion. Zbl. Chir. **1929**, 1154. — BÜRGER u. REINHART: (1) Z. exper. Med. **7**, 119 (1918). — (2) Dtsch. med. Wschr. **1919 I**. — BÜRGER u. WINTERSEEL: (1) Lebercirrhose. Z. exper. Med. **66**, 463 (1929). — (2) Hoppe-Seylers Z. **181**, 255 (1929).

CASPARI: Pflügers Arch. **109**, 473 (1905). — CASPARI u. MOSSKOWSKI: Berl. klin. Wschr. **1913 II**, 1515. — CASTLE u. Mitarb.: Lancet **1932 I**, 1198. — CASTLE, RHOADS, LAWSON and PAYNE: Etiol. and treatment of Sprue. Arch. int. Med. **56**, 627 (1935). — CLARK u. Mitarb.: J. amer. pharmaceut. Assoc. **29**, 43 (1940) (Abstr.). — CRAMER, DREW, NOTTRAM, LANCET: Brit. J. exper. Path. **4**, 37 (1923).

DAM: (1) Biochem. Z. **215**, 175 (1929). — (2) Biochem. Z. **220**, 158 (1930). — (3) Nature (Lond.) **133**, 909 (1934). — (4) Nature (Lond.) **135**, 652 (1935). — DAM and SCHÖNHEYDER: Biochemic. J. **28**, 1355 (1934). — DAM and SCHÖNHEYDER and TAYE-HANSEN: Biochemic. J. **30**, 1075 (1936). — DIETRICH: Münch. med. Wschr. **1936 I**, 313. — DILLER: Z. Volksernährg **14**, 11 (1939). — DÖRLE: Münch. med. Wschr. **1041 II**. — DOISY u. Mitarb.: J. amer. chem. Soc. **61**, 1259, 1612, 2558 (1939). — v. DRIGALSKI: Arch. Verdgskrkh. **57** (1935). — DRUMMOND: Biochemic. J. **13**, 81 (1919).

EIJKMANN: Hühner-Beri-Beri. Virchows Arch. **149**, 118, 187, 523 (1897). — EIJKMANN u. VORDERMANN: Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indie **48** (1898). — EIMER: Klin. Wschr. **1931 II**, 2145. — EIMER u. VOIGT: Z. klin. Med. **114**, 522 (1930). — ELVEHEJEM, MADDEN, STRONG and WOOLLEY: (1) J. Amer. chem. Soc. **59**, 1767 (1937). — (2) J. of biol. Chem. **123**, 137 (1938). — (3) J. of biol. Chem. **124**, 715 (1938). — EULER u. KLUSSMANN: Hoppe-Seylers Z. **213**, 21 (1932).

FALTA: Wien. klin. Wschr. **1936 II**, 1620. — FASOLD u. HEIDEMANN: (1) Münch. med. Wschr. **1933 II**, 1427. — (2) Z. exper. Med. **92**, 57 (1933). — FAWITZKI: Arch. klin. Med. **45**, 429 (1889). — FEIGL: (1) Biochem. Z. **77**, 189 (1916). — (2) Biochem. Z. **81**, 380 (1917). — (3) Biochem. Z. **85**, 465 (1918). — FORSCHBACH: Dtsch. med. Wschr. **1917 I**, 1022. — FRANCK: (1) Arch. int. Med. **50**, 834 (1932). — (2) Arch. int. Med. **51**, 45 (1933). — FRANCONI: Dtsch. med. Wschr. **1930 II**. — FRANK: Arch. f. Physiol. **1892/1894**. — FRONTALI: (1) Minerva med. (ital.) **2**, 133 (1938). — (2) Arch. ital. Med. sper. **2**, 745 (1939).

GABBE, HORST u. WALLIS: Dtsch. Z. Verdgs.- u. Stoffw.krkh. **1941**. — GÄNSSLEN: Klin. Wschr. **1927 I**, 786. — GIGANTE: Atti Accad. naz. Lincei **27**, 311 (1938). — GLANZMANN: E. H. K. H. K. **133**, 122 (1931). — GREEN and MELLANBY: Brit. med. J. Nr 3537, 691 (1928). — GRUJNS: (1) Geneesk. Tijdschr. noor. med. Indië **41** (1901). — (2) Geneesk. Tijdschr. noor. med. Indië **49** (1909). — GROTE: Brauchle-Sievers. Hippokrates **1937**. — GRUBE: Z. diät. Ther. **7** (1904). — GRUNKE u. OTTO: Med. Klin. **1936 I**. — GYÖRGI, SZENT: (1) Dtsch. med. Wschr. **1932 I**, 852. — (2) Nature (Lond.) **129**, 576, 690 (1932). — (3) Dtsch. med. Wschr. **1934 I**, 556. — (4) Dtsch. med. Wschr. **1937 II**, 1789.

HARRIS: Brit. med. J. **1933 II**, 231. — HASSELBACH: Fortschr. Ther. **1935**, Nr 7. — HATIRGAN: Skorbut. Wien. klin. Wschr. **1919 II**. — HEILNER u. Mitarb.: (1) Münch. med. Wschr. **1914 I**, 402. — (2) Z. Biol. **47**, 539 (1906). — HEUPKE: (1) Rohkost. Z. Ernährg **2**, 353 (1932). — (2) Med. Welt **1934 I**. — HEUPKE u. THILL: Ausnutzung der Rohkost. Arch. Verdgskrkh. **52** (1932). — v. HOESSLIN: Virchows Arch. **89**, 95 (1882). — HOFMEISTER: Über qualitativ unzureichende Ernährung. Erg. Physiol. **16**, 1, 510 (1918). — HOLST u. FRÖHLICH: (1) Z. Hyg. **72**, 8 (1912). — (2) Scorbutus and its. Prophylaxis. Norsk Mag. Laegeridensk. **77**, 989 (1916). — (3) J. trop. Med. **23**, 461 (1920). — HOPKINS: (1) Analyst **31**, 395 (1906). — (2) J. of Physiol. **44**, 425 (1912). — HOTZ u. ROHR: Erg. inn. Med. **54**, 174 (1938).

ILZHÖFER: Arch. f. Hyg. **96** (1925).

JACOBSTHAL: Ref. Münch. med. Wschr. 1917 I, 983. — JANSEN: (1) Pankreasexstirpation. Hoppe-Seylers Z. 72, 158 (1911) (C. P.). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. 124, 1 (1917). (3) Münch. med. Wschr. 1918 I, 10. — JESS: (1) Dtsch. med. Wschr. 1917 I, 681. — (2) Z. Augenheilk. 82, 177 (1934). — JUSATZ: Klin. Wschr. 1934 I, 95.

KARGER: Klin. Wschr. 1926 I. — KARRER: Helvet. chim. Acta 19 (E), 33 (1936). — KARRER u. Mitarb.: (1) Helvet. chim. Acta 21, 463 (1938). — (2) Helvet. chim. Acta 21, 820 (1938). — (3) Helvet. chim. Acta 22, 310 (1939). — (4) Helvet. chim. Acta 22, 945 (1939). — (5) Helvet. chim. Acta 23, 224 (1940). — KEINING: Dermat. Wschr. 1939 I, 491. — KESTNER, O. u. C. RENNEN: (1) Dtsch. med. Wschr. 1919 I, 235. — (2) Arch. Schiffs- u. Tropenhyg. 23, 148 (1919). — KNACK u. NEUMANN: Dtsch. med. Wschr. 1917 II, 901. — KOHL: (1) Z. klin. Med. 132, 40 (1937). — (2) Z. klin. Med. 134, 129 (1938). — KOHMANN, E. A.: Amer. J. Physiol. 51, 378 (1920). — KOLLER u. FUHRMANN: Klin. Wschr. 1939 I, 1058. — KREHL u. MATHES: Arch. f. exper. Path. 37, 322 (1885). — KROETZ: Verh. Kongr. inn. Med. 1938, 543. — KÜHNAU: Klin. Wschr. 1939 I, 1117. — KUHN, DESNUELLE: Ber. dtsh. chem. Ges. 70, 1907 (1937).

DE LANGEN, C. D.: Het samengaan van de ziekte van Simmonds en Gee-Thaysen. Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1937. — LARIMORE: J. amer. med. Assoc. 90, 841 (1928). — LAZARD-KOLODNY, S. et ANDRÉ MAYER: Variations de la quantité des constituants inorganiques du foie au cours de jeûne. Ann. de Physiol. 14, 257 (1938). — LEDERER: Z. Kinderheilk. 10, 463 (1914). — LIAN: Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië 73, 105 (1933). — LINDER and HARRIS: Quart. J. Med. 23, 195 (1929/30). — LINDQUIST: Z. Vitaminforsch. 8, 385 (1938/39). — LIFFMANN: Z. ärztl. Fortbildg 1917, Nr 18. — LOEWY u. BEHRENS: Klin. Wschr. 1930 I, 310. — LOMBROSO: Pflügers Arch. 118, 531 (1906). — LORENZ: (1) Mschr. Kinderheilk. 88, 205 (1937). — (2) Klin. Wschr. 1938 II, 1498. — LUCKNER: Z. exper. Med. 103, 563 (1938). — LUTHELEN: Arch. f. exper. Path. 69, 365 (1912).

MAASE u. ZONDEK: (1) Berl. klin. Wschr. 1917 II, 861. — (2) Dtsch. med. Wschr. 1917 I, 284. — MANSFELD u. HAMBURGER: Pflügers Arch. 152, 50 (1913). — MANSON: Sprue. Lancet 1887. — MEYER, E.: Dtsch. Arch. klin. Med. 83, 4 (1905). — MEYER, L. F.: Erg. inn. Med. 17, 562 (1919). — MOLL, DOMAGK u. LAQUER: Klin. Wschr. 1933 I, 465. — MOORE: Lancet 223, 669 (1932). — MORAWITZ: Klin. Wschr. 1934 I, 324. — MORI: Jb. Kinderheilk. 59, 175 (1904). — MORITZ: Münch. med. Wschr. 1919 II, 352. — MORITZ u. TABORA: Dtsch. Arch. klin. Med. 98, 475 (1910). — MUCK: Klin. Wschr. 1927 I, 693. — MÜLLER, Fr.: Z. klin. Med. 12, 45 (1887). — MÜLLER, HORST: Diss. Leipzig 1943. — MÜLLER, O.: Die feinsten Blutgefäße. Stuttgart: Ferdinand Enke 1937. — MÜLLER, O. u. PARRISIUS: Die Blutdruckkrankheit. Stuttgart: Ferdinand Enke 1932.

NIEMANN: Jb. Kinderheilk. 74, 22, 237 (1911).

OBERNDORFFER: Münch. med. Wschr. 1918 II, 1189. — O'LEARY: Med. Clin. N. Amer. 10, 647 (1926). — OSBORNE u. MENDEL: Hoppe-Seylers Z. 80 (1912).

PAYNE, C. and F.: Amer. J. Hyg. 7, 73 (1927). — PILLAT: Mercks Jber. 1936. — POHL: Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-physik. Kl. 2, 142, 185 (1926).

REISS: Jb. Kinderheilk. 70, 311 (1909). — RHOADS and CASTLE: The Pathology of the Bone Marrow in Sprue Anemia. Amer. J. Path. 9, 813 (1933). — RIETSCHEL: Klin. Wschr. 1939 II, 1285. — RÖSSLE: Jkurse ärztl. Fortbildg 1919, Nr 35. — ROMINGER: Verh. Ges. Verdg.- u. Stoffwechsellkrkh. Wiesbaden 1934, 12. Tagg. — ROSENBERG: Pflügers Arch. 70, 371 (1898). — ROSENFELD: Grundgesetze der Azetonurie. Zbl. inn. Med. 1895, 1233. — RUMPEL u. KNACK: (1) Dtsch. med. Wschr. 1916 II. — (2) Wien. klin. Wschr. 1916 II.

SCHALTENBRAND: Verh. dtsh. Ges. inn. Med. 1938, 350. — SCHEER, VAN DER: Nederl. Tijdschr. Geneesk. 1905. — SCHIFF: Wien. med. Wschr. 1917 I, 48. — SCHIÖDT: Acta med. scand. (Stockh.) 84, 456 (1935). — SCHITTENHELM u. SCHLECHT: Z. exper. Med. 9, 1 (1919). — SCHMIDT u. STRASBURGER: Dtsch. Arch. klin. Med. 69, 570 (1901). — SCHRÖDER u. EINHAUSER: Münch. med. Wschr. 1936 I, 932. — SCHWENKENBECHER: Z. klin. Med. 140, H. 2 (1942). — SHERMAN and SMITH: The vitamins. New York 1931 u. bei BROWNING: The Vitamins. London 1931. — SHERMAN and STORMS: J. amer. chem. Soc. 47, 1653 (1921). — SIMON: Münch. med. Wschr. 1919 I, 799. — SNELL: J. amer. med. Assoc. 112, 1485 (1939). — SPIES: Amer. J. med. Sci. 196, 461 (1938). — SPIES u. Mitarb.: (1) J. amer. med. Assoc. 110, 622 (1938). — (2) J. amer. med. Assoc. 111, 584 (1938). — STARR and GARDNER: Amer. J. trop. Med. 10, 283 (1930). — STEFANSSON u. ANDERSON: Zit. nach RIETSCHEL. — STEINHAUS: Dtsch. Arch. klin. Med. 74, 537 (1902). — STEPP: (1) Biochem. Z. 22, 452 (1909). — (2) Z. Biol. 57, 135 (1911). — STONE: J. amer. med. Assoc. 114, 2287 (1940).

THAYSEN-HESS: Siehe bei HESS-THAYSEN. — TRÖELL, LOSELL u. KARLMARK: Mitt. Grenzgeb. Med. u. Chir. 40, 550 (1927).

UMBER: Berl. klin. Wschr. 1916 II.

VANYSEK, J. F.: Česk. Oftalm. 3, 131 (1937). — VOGT: Münch. med. Wschr. 1935 I. — VOLHARD: Eklampsie. Mschr. Geburtsh. 66, H. 2 u. 3. — VORDERMANN: Geneesk. Tijdschr. Nederl.-Indië 48 (1898).

- WACHHOLDER: (1) Ernährung **5**, 79 (1940). — (2) Pflügers Arch. **242**, 269 (1940). — (3) Pflügers Arch. **243**, 206 (1940). — WACHHOLDER, BAUCKE u. PODESTA: Pflügers Arch. **241**, 495 (1939). — WAGNER: (1) Hippokrates **1940**, 166, 861. — (2) Nervenarzt **13**, 166 (1940). — WAGNER, E.: (1) Dtsch. Arch. klin. Med. **41**, 509 (1887). — (2) Z. Verdgs.- u. Stoffw.krkh. **5**, 71 (1942). — WAGNER, K. H.: Vitamin A-Mangel. Dtsch. Z. Verdgs.- u. Stoffw.krkh. **3**, 273 (1940). — WALD: Vjschr. gerichtl. Med. **9** (1857). — WALTHER: Arch. Physiol. **1890**. — WECHSLER, J. I.: (1) J. amer. med. Assoc. **114**, 948 (1940). — (2) Amer. J. med. Sci. **200**, 765 (1940). — WEECH, GOETTSCH and REEVES: (1) J. clin. Invest. **12**, 217 (1933). — (2) J. of exper. Med. **60**, 63 (1934). — (3) J. of exper. Med. **61**, 299, 717 (1935). — (4) Bull. Hopkins Hosp. **58**, 1 (1936). — WEIGERT: Jb. Kinderheilk. **61**, 178 (1905). — WENDT: (1) Klin. Wschr. **1935 I**, 9. — (2) In STEPP: Ernährungslehre. Berlin: Springer 1939. — WEYGANDT: Disk. bem. ref. Münch. med. Wschr. **1917 I**, 983. — WILLI: Dtsch. Arch. klin. Med. **168** (1930). — WILLSTÄTTER u. ESCHER: Hoppe-Seylers Z. **76**, 214 (1911). — WINDAUS u. Mitarb.: Vitamin B₁. Hoppe-Seylers Z. **204**, 123 (1932). — WINTERBERG: K. u. K. Ges. Ärztever. Wien, 26. Okt. u. 2. Nov. 1917. — WOLBACH and HOWE: J. of exper. Med. **42**, 753 (1925). — WOLFF, BREUSCH u. SCALABRINO: Z. exper. Med. **94**, 569 (1934). — WOLTMAN and HECK: Funicular Degeneration of the Spinal Cord without Pernicious Abemia. Arch. int. Med. **60**, 272 (1937).
- YOUMANS: J. amer. med. Assoc. **99**, 883 (1932). — YOUMANS, BELL, DONLEY and FRANK: (1) Arch. int. Med. **50**, 843 (1932). — (2) Arch. int. Med. **51**, 45 (1933).
- ZILVA, SYLVESTER SOLOMON: Vitamin P (Div. of Nutrit., Lister Inst. London). Biochemic. J. **31**, 915 (1937).

Die Lipoidosen.

Von

MAX BÜRGER-Leipzig.

Mit 22 Abbildungen.

Unter Lipoidosen verstehe ich Krankheitsbilder, bei welchen eine Lipidstoffwechselstörung zur Ablagerung bzw. Speicherung von Lipoiden in den inneren Organen, dem Knochensystem und der Haut geführt hat.

Nach unseren bisherigen Kenntnissen können wir folgende Krankheitsgruppen als Lipoidosen beschreiben:

1. Cerebrosidzellige Lipoidose (Morbus Gaucher).
2. Phosphatidzellige Lipoidose (NIEMANN-PICKSche Erkrankung).
3. Primäre essentielle Xanthomatosen mit vorwiegender Beteiligung des Cholesterins und seiner Ester:
 - A. Primäre essentielle Xanthomatosen mit vorwiegend ossuärer Lokalisation (Typus Schüller-Christian-Hand).
 - B. Primäre essentielle Xanthomatosen mit vorwiegend cutaner Lokalisation.
 - a) Lipoidgicht (Xanthoma tuberosum);
 - b) atypische Formen (Xanthosis und Xanthomatose);
 - c) die Psoriasis als Lipoidose.
 - C. Primäre essentielle Xanthomatosen mit vorwiegend visceraler Lokalisation.
 - a) Hepatische Xanthomatosen (Hepatosplenomegale Lipoidose);
 - b) Xanthomatosen mit vorwiegend laryngealer und pulmonaler Lokalisation;
 - c) Xanthomatosen mit vorwiegender Beteiligung des Endokards und der großen Gefäße.

Eine andere Systematik der Lipoidosen, welche nach mehr anatomischen Gesichtspunkten orientiert ist, gibt LETTERER.

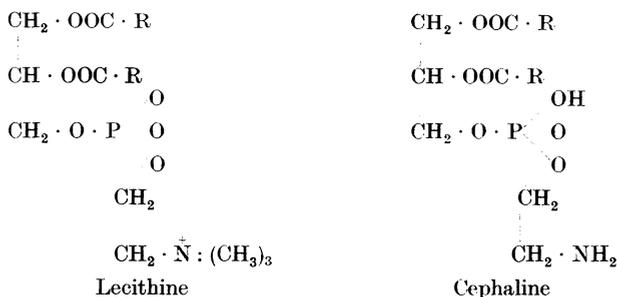
Tabelle 1. Systematik der Lipoidosen (nach LETTERER).

Cholesterin, freies Cholesterin, Cholesterin-Fettsäureester		Phosphatid (Sphingomyelin)		Cerebrosid (Kerasin)
Cholesterin-Granulomatose	Cholesterinosen	NIEMANN-PICKSche Krankheit	Familiäre amaurotische Idiotie	GAUCHER-Krankheit
(HANDSche Krankheit)	1. Haut (Xanthelasmen) 2. Inn. Organe a) Herd und Gefäße b) Stoffwechsel c) Zentralnervensystem	Phosphatid-Hepatosplenomegalie		Cerebrosid-Hepatosplenomegalie

Nach neueren Untersuchungen von KLENK handelt es sich bei lipoidotischen *Gehirnerkrankungen* um drei verschiedene Arten, und zwar bei der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung um eine Speicherung von Sphingomyelin, bei der TAY-SACHSschen Erkrankung um eine solche der Ganglioside bei der juvenilen Form der amaurotischen Idiotie ist weder das eine noch das andere festzustellen. Die Speichersubstanz ist bei dieser Erkrankung noch unbekannt.

Für das Verständnis der Lipoidosen ist die Kenntnis des chemischen Aufbaues der Lipoide Voraussetzung. Wir verstehen unter Lipoiden organische, in Fettlösungsmitteln lösliche Substanzen. Alle Vorgänge im Stoffwechsel, an welchen die Neutralfette beteiligt sind, greifen auch in den Stoffwechsel der *Lipoide* in einer uns im einzelnen noch unbekanntem Weise ein. Der intermediäre Stoffwechsel der Lipoide ist uns noch so gut wie unbekannt. Wichtig für das Verständnis der Lipoidosen ist die Tatsache, daß die Lipoide sich mit *histochemischen* Methoden qualitativ nur sehr unsicher, quantitativ gar nicht zur Darstellung bringen lassen. Unter den Lipoiden werden 4 Hauptgruppen nach ihrem chemischen Aufbau unterschieden: 1. Die *Phosphatide*, zu denen die Lecithine, Cephaline und Sphingomyeline zu rechnen sind. 2. Die *Cerebroside*, zu denen das Cerebron, Kerasin, Nervon und Oxynervon zu rechnen sind. 3. Die Ganglioside. 4. Die Gruppe der *Sterine*. Eine noch unerforschte 5. Gruppe betrifft die chemisch noch nicht definierten Substanzen, welche als *Restunverseifbares* zusammengefaßt werden.

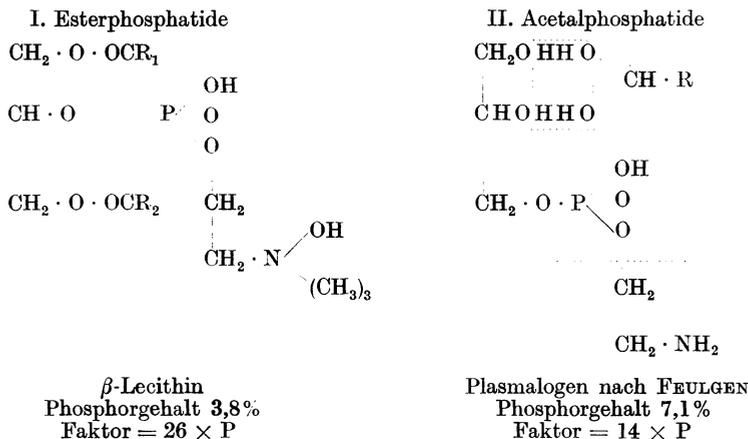
Die Phosphatide. Unter den Phosphatiden des Blutes sind bisher Lecithin, Cephalin und Sphingomyelin sichergestellt. In einem Liter Serum findet man unter normalen Bedingungen maximal 2 g Gesamtphosphatid, davon sind nach SCHMITZ und KOCH etwa 0,5 g Cephalin. In menschlichen roten Blutkörperchen gelang es mir und BEUMER schon 1913 Sphingomyelin nachzuweisen. Von den 3 Hydroxylgruppen des Glycerins in den Lecithinen und Cephalinen sind 2 mit höheren Fettsäuren verestert. Die dritte Hydroxylgruppe ist mit Phosphorsäure verestert. An die Phosphorsäure ist beim Lecithin die N-haltige Base Cholin, beim Cephalin der Aminoäthylalkohol esterartig gebunden.



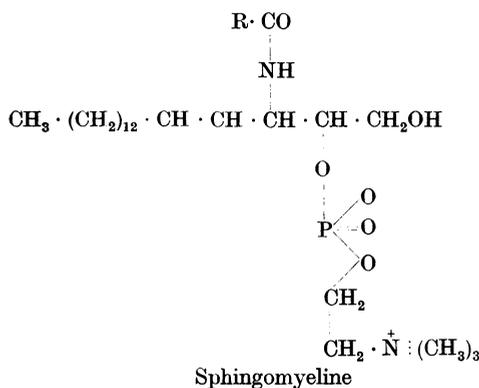
Ob noch andere phosphorhaltige Lipoide im Serum vorkommen, ist bisher nicht erwiesen. Nach neueren Untersuchungen meines Laboratoriums (WILLFANG) ist damit zu rechnen, daß die von FEULGEN und Mitarbeitern als Plasmalogene beschriebenen Verbindungen präformiert im Organismus vorhanden sind, und damit wahrscheinlich auch ins Blut übertreten können. WILLFANG machte das Vorkommen von Plasmalogenen im Serum folgendermaßen wahrscheinlich. Er isolierte nach alkalischer Verseifung aus der Seifenlösung eine *alkalibeständige phosphorhaltige Substanz*, die bei saurer Spaltung Phosphorsäure und Calcium abgab und charakteristische Aldehydreaktion mit fuchsinschwefliger Säure (SCHIFFSches Reagens) zeigte und ein *krystallinisches 2-4-Dinitrophenylhydraxon* lieferte. Das beschriebene Verhalten zwingt zur Annahme einer Acetalbindung

und entspricht genau den von WILLFANG und BERSIN synthetisierten Cycloacetalen und dem von FEULGEN beschriebenen Plasmal bzw. einem Calciumsalz seiner Plasmalogensäure.

Unter physiologischen Verhältnissen nehmen die Phosphatide in der Regel an den Schwankungen der Blutlipide teil. Im einzelnen sind wir darüber noch wenig unterrichtet.



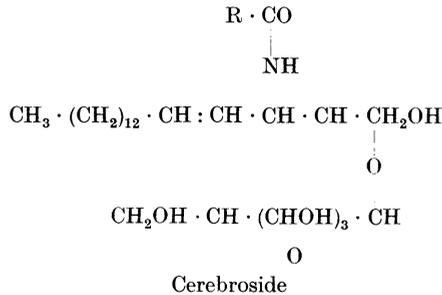
Während die Lecithine und Cephaline nach ihrer chemischen Struktur den Glycerinestern der höheren Fettsäuren, wie sie als Neutralfett im Körper deponiert werden, noch sehr nahe stehen, haben die *Sphingomyeline*, wie KLENK betont, mit den gewöhnlichen Fetten nicht mehr sehr vieles gemeinsam. In den Sphingomyelinen ist das Sphingosin amidartig mit einer höheren Fettsäure verknüpft. Das Sphingosin ist ein hochmolekularer ungesättigter Aminoalkohol. Mit einem der beiden Hydroxylgruppen dieses Sphingosins ist die Phosphorsäure des Sphingomyelins verestert. An die Phosphorsäure wiederum ist das Cholin esterartig gebunden:



Die Sphingomyeline sind bisher soweit ich sehe im Plasma nicht nachgewiesen.

Die Cerebroside. Die Cerebroside stellen eine Gruppe zucker- und stickstoffhaltiger, phosphorfreier Lipide dar. Der Zucker ist *Galaktose*, der an Stelle des Cholinphosphorsäurerestes der Sphingomyeline tritt. Die Cerebroside sind

insofern mit dem Sphingomyelin nahe verwandt als auch bei ihnen eine höhere Fettsäure amidartig mit dem Sphingosin verknüpft ist. Der chemische Aufbau der Cerebroside zeigt folgende Struktur:



Wir verdanken es vor allem KLENK, uns über die Natur der am Aufbau der Phosphatide und Cerebroside beteiligten Fettsäuren unterrichtet zu haben. KLENK zeigte uns eine ununterbrochene Reihe von paarigen Fettsäuren von 16gliedrigen bis hinauf zu 24gliedrigen Kohlenstoffketten, die für die Triglyceride C_{16} — und C_{18} — also in der Hauptsache Palmitinsäure, Stearin und Ölsäure, sind auch die wesentlichen Bestandteile der Glycerinphosphatide. Bei den Glycerinphosphatiden kommen noch ungesättigte Säuren mit 20- und 22gliedriger Kohlenstoffkette hinzu. Es sind dies die hochungesättigte Arachidonsäure und die Clupanodonsäure, die eine enthält 4 die andere 5 Doppelbindungen. Die C_{24} -Säuren befinden sich ausschließlich in den Sphingomyelinen und Cerebroside. Die Sphingomyeline enthalten nach KLENK Lignocerinsäure und Nervonsäure. Die Cerebroside außer diesen beiden noch die entsprechenden α -Oxysäuren-Cerebronsäure und α -Oxynervonsäure.

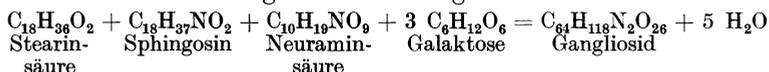
Tabelle 2. Überblick über die Fettsäuren des Depotfetts, der Phosphatide und der Cerebroside (nach KLENK).

Depotfett Glycerinphosphatide	$\left\{ \begin{array}{l} \text{C}_{16} \text{ Palmitinsäure } \text{C}_{16}\text{H}_{32}\text{O}_2 \\ \text{C}_{18} \text{ Stearinsäure } \text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{O}_2, \text{ Ölsäure } \text{C}_{18}\text{H}_{34}\text{O}_2 \end{array} \right.$
Sphingomyeline Cerebroside	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Lignocerinsäure } \text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{O}_2 \\ \text{Nervonsäure } \text{C}_{24}\text{H}_{46}\text{O}_2 \end{array} \right.$
	$\left\{ \begin{array}{l} \text{C}_{24} \text{ Cerebronsäure } \text{C}_{24}\text{H}_{48}\text{O}_3 \\ \alpha\text{-Oxynervonsäure } \text{C}_{24}\text{H}_{64}\text{O}_3 \end{array} \right.$

Andere Fettsäuren konnte KLENK in den Cerebroside bis jetzt nicht nachweisen. In den Sphingomyelinen finden sich außer den beiden C_{24} -Säuren zuweilen auch Palmitinsäure und regelmäßig in größeren Mengen auch Sterinsäure. KLENK nimmt auf Grund des im wesentlichen von ihm erarbeiteten Tatsachenmaterials an, daß trotz ihrer Verschiedenheit im einzelnen Depotfette, Glycerinphosphatide, Sphingomyeline und Cerebroside im Stoffwechsel doch in sehr naher Wechselbeziehung zueinander stehen.

Die Ganglioside. Die von KLENK zuerst dargestellten Ganglioside sind ebenso wie die Cerebroside und Sphingomyeline Bestandteile der Protagonfraktion des Gehirns. Die Substanz ist phosphorfrei, hat ausgesprochen saure Eigenschaften und einen doppelt so hohen Zuckergehalt wie die Cerebroside. Die Ganglioside sind in Wasser klar löslich, sie sind darin kolloidal gelöst und nicht dialysierbar.

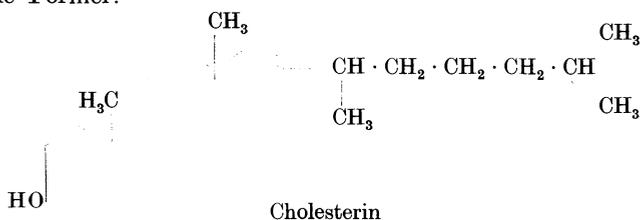
Auf Grund der Spaltungsergebnisse sind an ihrem Aufbau vier verschiedenartige Bausteine beteiligt. KLENK gewann aus den Gangliosiden 1. Fettsäuren (20%), 2. Sphingosin oder eine sphingosinähnliche Base (13%), 3. Neuraminsäure (21%) und 4. Zucker (40—43%). Das Fettsäuregemisch besteht überwiegend aus Stearinsäure, der Zucker im wesentlichen aus Galaktose, jedoch sind auch kleine Mengen Glucose nachgewiesen. Die Zusammensetzung der Ganglioside ergibt sich demnach aus folgender Gleichung:



Die Ganglioside stehen demnach in ihrer chemischen Konstitution sowohl den Cerebrosiden wie auch den Sphingomyelinen nahe.

Die Sterine und restunverseifbaren Substanzen. Unter den Sterinen dominiert im Blut und in den Organen das Cholesterin, welches in freier und veresterter Form im Blutserum nachgewiesen ist. In der Regel sind zwei Drittel des Cholesterins mit Ölsäure, Stearinsäure und Palmitinsäure verestert. Neuerdings sind noch weitere Ester des Cholesterins mit hochungesättigten Fettsäuren im Serum des Menschen aufgefunden worden (Linol- und Linolensäure) (WESSEL).

BUTENANDT stellt sich vor, daß das Steringerüst aus Triosen aufgebaut wird und erklärt damit das Vorherrschen von Verbindungen mit 21, 24 und 27 Kohlenstoffatomen bei den Sterinkörpern des Tierreichs. Das Cholesterin hat folgende Formel:



Außer dem Cholesterin kommen in Blut und Organen, wie die Arbeiten meiner Schüler gezeigt haben, geringe Mengen Dihydrocholesterin vor. Die Größe des Dihydrocholesterinanteils am Gesamtcholesterin schwankt in relativ engen Grenzen. Die Menge des Cholesterins im menschlichen Blutserum schwankt zwischen 1 und 2 g pro Liter. Die größeren Werte werden im allgemeinen in den höheren Altersstufen gefunden (LENZEN).

Das Restunverseifbare. Verseift man die Fette des menschlichen Blutserums und trennt von der Gesamtheit der unverseifbaren Substanzen das Cholesterin als Cholesterindigitonid ab, so bleibt im Filtrat regelmäßig ein Rest, den wir als Restunverseifbares (RU) bezeichnen. Die Menge dieses Restunverseifbaren ist, abgesehen von der Art des Ausgangsmaterials, besonders von der Darstellungsmethode abhängig. Die Tatsache, daß das Unverseifbare in seiner Gesamtheit nicht aus Cholesterin besteht, ist für das menschliche Depotfett bereits 1912 von WACKER festgestellt worden. Unter pathologischen Bedingungen unterliegt die Menge der restunverseifbaren Substanzen des Serums erheblichen Schwankungen. Mit Hilfe des chromatographischen Verfahrens ist es mir und PLÖTNER gelungen, im unverseifbaren Anteil des menschlichen Blutfettes neben dem Cholesterin 4 Fraktionen zu isolieren:

Davon konnten näher charakterisiert werden: 1. ein Kohlenwasserstoff mit 84,48% C und 15,33% H; 2. eine im Ultraviolettlicht intensiv blau fluoreszierende Substanz mit einem Kohlenstoffgehalt von 81,58% und einem Wasserstoffgehalt von 11,82%. Ein wesentlicher Anteil des Restunverseifbaren besteht aus titrierbaren Säuren (Fettsäuren). Welche der von uns isolierten Substanzen

an der unter pathologischen Bedingungen nachgewiesenen Vermehrung des Restunverseifbaren beteiligt sind, müssen weitere Untersuchungen lehren. Daß sie sicher vorkommen, z. B. bei Krebsträgern und Psoriatikern, scheint uns schon heute erwiesen.

I. Die GAUCHERSche Krankheit.

(Cerebrosidzellige Lipoidose.)

Unter den Lipoidosen ist die GAUCHERSche Krankheit am längsten bekannt. GAUCHER beschrieb im Jahre 1882 ein Krankheitsbild von ihm: „Epitheliome primitif de la rate. Hypertrophie idiopathique de la rate sans leucemie“ bezeichnet. Im Vordergrund seiner Darstellung stand die langsam fortschreitende Milzvergrößerung mit Leberhypertrophie ohne Ascites bei einem Blutbefund, welcher das Vorliegen einer Leukämie ausschließt.

Die enorm und gleichmäßig vergrößerte *Milz* zeigt nach GAUCHER einen fast vollständigen Ersatz der Milzbestandteile, durch große „epithelartige Zellen“ bei „totaler Destruktion der MALPIGHISchen Körperchen mit partiellem Schwund der Gefäße“. Die Erkenntnis, daß es sich bei dieser Erkrankung nicht um eine isolierte Milzaffektion, sondern offenbar um eine Lipoidstoffwechselstörung mit sekundärer Einlagerung von Lipoiden in die Retikuloendothelien handelt, setzt sich erst langsam durch. Vom klinischen Standpunkt aus hat EPPINGER 1920 dieser Auffassung in seiner Monographie über die hepato-linealen Erkrankungen überzeugenden Ausdruck verliehen. Eine monographische Bearbeitung unter Berücksichtigung der gesamten Literatur über den Morbus Gaucher hat L. PICK im Jahre 1926 gegeben. Die chemische Seite des Problems wurde von E. EPSTEIN, LIEB und neuerdings von KLENK grundlegend bearbeitet.

1924 gelang es LIEB aus alkoholischen Extrakten des GAUCHER-Milzpulvers einen Stoff zu isolieren, der sich mit dem zu den Cerebrosiden gehörenden Kerasin identifizieren ließ. Neuere Feststellungen von BEUMER machen es wahrscheinlich, daß gelegentlich an dem Aufbau der GAUCHER-Substanz neben Kerasin auch Cerebron beteiligt sein kann.

Die Klinik der GAUCHERSchen Krankheit.

Der *riesige Milztumor* steht im Mittelpunkt des klinischen Bildes der GAUCHERSchen Krankheit. PICK hat als Durchschnittsgewicht von 24 Fällen bei Erwachsenen einen Wert von 2700 g errechnet. Für die kindlichen Fälle beträgt der Mittelwert 1800 g. Die große Milz ist derb und hart. Gelegentlich kommt es zur Entzündung ihrer Kapsel und zu perisplenitischem Reiben. Der Milztumor ist anfänglich in der Regel weder auf Druck noch spontan schmerzhaft. Wie alle Milztumoren ist auch der GAUCHERSche mit der Atmung verschieblich. Bei längerer Beobachtung dieser sehr chronischen Erkrankung kann man ein allmähliches Wachsen des Milztumors feststellen. Die Milz kann ein Gewicht von 14 kg erreichen. Von der ersten Feststellung des Leidens bis zum Tode verlaufen nach den Feststellungen von BRILL und MANDELBAUM im Mittel 19 Jahre. Die längste bisher beobachtete Dauer wird mit 36 Jahren angegeben. Da die Krankheit aber wenig Beschwerden macht, ist über ihren Beginn meistens nichts Sicheres zu erfahren. EPPINGER nimmt an, daß die Krankheit angeboren ist und schon der Säugling Veränderungen darbieten müßte. Gelegentlich geben die Eltern an, daß ihnen bei den Kindern schon bald nach der Geburt der große unförmliche Bauch aufgefallen sei.

Wie STEHLE, eine Schülerin von BEUMER, betont, gehört der Morbus Gaucher zu den Krankheiten, deren klinisches Erscheinungsbild und Verlaufsform in

weitgehendem Maße vom *Lebensalter* abhängig sind. Die ersten in der Literatur bekannt gewordenen Fälle betrafen ausschließlich Erwachsene und ältere Kinder. Sehr viel später zeigten Sektionsbefunde, daß der Morbus Gaucher auch beim Säugling anzutreffen ist. Beim Erwachsenen verläuft das Leiden sehr chronisch und braucht zunächst die Leistungsfähigkeit und das geistige und körperliche Wohlbefinden des Kranken nicht zu beeinträchtigen. Treten Infekte hinzu, so kommt es zu einem rascheren Fortschreiten der Erkrankung. Außer der riesigen Milzvergrößerung kommt es auch zu einem Lebertumor und zu Vergrößerungen der Lymphdrüsen in Brust- und Bauchhöhle. Später tritt eine allgemeine Hämochromatose, eine hypochrome Anämie, eine starke Verminderung der Leukocyten und Thrombocyten und schließlich eine starke hämorrhagische Diathese hinzu. Die fortschreitende Anämisierung durch die diffusen Blutungen und komplizierende Erkrankungen führen schließlich den Tod herbei.

Die **Leber** kann bis aufs Doppelte vergrößert sein, doch ist das nicht die Regel. Bei jugendlichen Individuen kann man an dem festen derben Organ knollige Vorsprünge tasten. Die Kapsel ist infolge chronischer Entzündungsvorgänge narbig verdickt. PICK hat das Durchschnittsgewicht von 7 zur Obduktion gebrachten Fällen mit 3300 g bestimmt. Auf dem Querschnitt erscheint das Parenchym der Leber weißlichgrau geädert, wodurch ein cirrhoseähnliches Bild entstehen kann. Diese eigentümliche Zeichnung entsteht durch Zellansammlungen, die auch zu größeren Inseln zusammenfließen können. Sie bestehen aus den sog. GAUCHER-Zellen und können unter Auftreten feinsten Blutungen nekrotisieren. Die klinischen Zeichen einer echten Lebercirrhose fehlen. Ascites, Oesophagusvaricen und Caput medusae wurden nie beobachtet.

Die gewaltige Vergrößerung von Milz und Leber führen schließlich zu einer Reihe von Beschwerden, die im Vordergrund der Klagen der Kranken stehen. Die Splenohepatomegalie behindert den Kranken bei Bewegungen, führt zu Übelkeit, zu Erbrechen und zu Magendarmstörungen. Die starken zunehmenden Kapselspannungen in Milz und Leber bereiten später nicht unerhebliche Schmerzen. Gelegentlich kommt es zu Entzündungen der Leber- und Milzkapsel (Perisplenitis und -hepatitis). Es ist verständlich, daß die gewaltigen Milztumoren schließlich auch Störungen von seiten des Kreislaufes und der Atmungsorgane herbeiführen. Auch Ureterknickungen mit Hydronephrose und Atrophie besonders der linken Niere sind beschrieben worden. Während der übrige Körper bis zum Skelet abmagert wird das Abdomen immer mehr tonnenförmig aufgetrieben.

Die **Lunge** ist in einigen Fällen gleichfalls beteiligt gewesen (HAMPERL, DE LANGE, ANTONOW, MERKLEN). Die Röntgenuntersuchung zeigt eine kleinfleckige, gekörnelte, netzförmige Lungenzeichnung. Wenn gleichzeitig eine Bronchitis oder pneumonische Affektionen bestehen, können diese Röntgenbefunde besonders bei vorhandenen Lymphdrüsenanschwellungen zu der Fehldiagnose einer Miliartuberkulose verführen.

Die **Lymphdrüsen** erscheinen im Verhältnis zu den gewaltigen Vergrößerungen von Milz und Leber weniger geschwollen. Die Lymphknoten sind weich, der glatte Durchschnitt von sehr verschiedener Farbe. Sie werden bald als gelb, ockerfarben, rötlich, rostbraun und bräunlich schwarz beschrieben. Der Querschnitt läßt auch bei ihnen grauweiße Flecken und Streifen, gelegentlich Blutungen erkennen.

Sehr wesentlich im Hinblick auf die Befunde bei SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDScher Erkrankung erscheint mir das Vorkommen von GAUCHER-Zelleinlagerungen in das **Skeletsystem**. In einer großen Reihe von Fällen sind feine weiße Herdchen erst mikroskopisch als solche Einlagerungen erkennbar. Sie können im Mark des Femurs, der Spongiosa des Keilbeins und der Wirbelkörper gefunden werden.

Auch im Mark des Brustbeins sind solche weißlichen, punktförmigen Einlagerungen in das dunkelrote, gelegentlich intensiv braune Mark gesehen worden. Neben denen mehr mikroskopischen Veränderungen stehen andere Fälle, in welchen wie PICK betont, die GAUCHER-Zelleinlagerung bei sonst typischem Verhalten von Milz, Leber und Knochenmark sich in ausgedehnter Weise über das gesamte Skeletsystem erstreckt. Klinisch wurden solche Erkrankungen mehrfach als Systemerkrankung des Skelets gedeutet, ohne daß intra vitam ihre Zugehörigkeit zum Morbus Gaucher erkannt wurde. Die Herde sind nicht selten so groß, die Knochenzerstörung so ausgedehnt, daß sie auch röntgenologisch erkannt wird. Gelegentlich kommt es zur Spontanfraktur bzw. zum Zusammenbruch von Hüft- und Wirbelknochen. Werden die Veränderungen an Leber und Milz übersehen, so laufen diese Fälle klinisch als Lues Tuberculose oder Osteomyelitis. Die Disposition für die *ossuäre* Form des Morbus Gaucher ist eine familiäre. Wenn die Knochen in der Nähe von Gelenken befallen werden, kann eine sekundäre chronische Arthropathie das klinische Bild verschleiern.

Die Veränderungen des **Blutes** sind für den Morbus Gaucher nach meiner Auffassung nicht charakteristisch. Je länger die Krankheit besteht, um so ausgeprägter sind die Zeichen einer *sekundären Anämie*, welche aber durchaus keinen spezifischen Charakter trägt. Auch die häufig beobachtete *Leukopenie* halte ich im Gegensatz zu EPPINGER nicht für charakteristisch. Wir sehen dieselbe auch sehr häufig bei den Splenomegalien der Lebercirrhose. GAUCHER-Zellen im Blut sind bisher fast nie angetroffen worden. Ebensowenig wie myeloische Elemente. Auch die geringe Zahl der Thrombocyten, auf die mehrfach hingewiesen wurde, finden wir häufig bei Splenomegalien anderer Ätiologie. So ist also die hypochrome Anämie, die Leukopenie und Thrombopenie eine zwar häufige aber durchaus nicht charakteristische Begleiterscheinung des Morbus Gaucher. In den späteren Stadien kann es zu ausgesprochener Blutungsneigung im Gebiete des Respirations- und Digestionstractus kommen.

Kommt es mit Verschlechterung des roten Blutbildes (weit unter 35% Hämoglobin) zu einer Verarmung an Thrombocyten, so stellt sich eine schwere hämorrhagische Diathese ein. Die Kranken leiden an Nasen- und Zahnfleischblutungen, die schwer zu stillen sind und gelegentlich das Leben bedrohen. FAHR und STAMM beschreiben eine tödlich verlaufene Blutungsanämie. Andere Autoren erwähnen Hämatemesis, Hämoptysen, Metrorrhagien, Blutungen in Muskel und Bindehaut und in die Gelenke (BONTA, DAVIDSOHN, KEISMAN, PACK-SILVERSTONE und REISS-KATO).

Die **Haut** zeigt bei Erwachsenen häufiger als bei Kindern eine gelblich-bräunliche, ockerfarbene, gelegentlich auch broncefarbene Vertönung besonders an den dem Licht ausgesetzten Partien. An den Augenbindehäuten tritt in der Gegend der Pinguecula eine gelblich-bräunliche Verdickung hervor. Die Schleimhäute sind frei von Verfärbung. Ikterus fehlt. Der Bilirubingehalt des Serums ist normal. Die Hautpigmentation wird als Ausdruck einer allgemeinen Hämatomachrose aufgefaßt, welche sich mit zunehmender Dauer der Erkrankung verstärkt.

1. Der Morbus Gaucher beim Säugling.

Beim *Säugling* verläuft der Morbus Gaucher unter anderen Erscheinungen. Zunächst wird auch hier das Krankheitsbild durch den gewaltigen Milz- und Lebertumor mit den darin nachweisbaren GAUCHER-Zellen beherrscht. Später aber treten Funktionsstörungen des *Zentralnervensystems* in den Vordergrund, obwohl es bisher nicht gelungen ist, hier die charakteristischen lipoidspeichernden

GAUCHER-Zellen nachzuweisen. Der Verlauf des Leidens ist beim Säugling ein viel schnellerer als beim Erwachsenen. Die Kinder sterben meist vor Ablauf des zweiten Lebensjahres unter rasch zunehmender Kachexie und nervösen Erscheinungen.

STEHLE beschreibt von einem gaucherkranken Geschwisterpaar, einem Knaben, bei welchem diese zentral nervösen Erscheinungen besonders hervortraten. Bei diesem wurde bereits im Alter von knapp 6 Monaten ein deutlicher Milztumor festgestellt. Das Kind begann nach anfänglich gutem körperlichen Gedeihen und normaler Entwicklung viel zu kränkeln, war sehr anfällig und litt an häufigen katarrhalischen und dyspeptischen Erscheinungen und Fieberanfällen unklarer Genese. Das Wachstum war stark verlangsamt. Mit 15 $\frac{1}{2}$ Jahren betrug das Längendefizit 32 cm. Gegen Ende des ersten Lebenshalbjahres bemerkten die Eltern eine Verlangsamung in der geistigen Entwicklung: das Kind lernte erst mit 14 Monaten Greifen, mit 2 $\frac{1}{2}$ Jahr Gehen und einige Worte stottern; es konnte wegen seiner geistigen Rückständigkeit die Schule nicht besuchen, der geistige Besitz entsprach im Alter von 15 $\frac{1}{2}$ Jahren dem eines 7jährigen Kindes. Bei normalen Reflexen zeigte das Kind eine gewisse Bewegungsarmut und mimische Starre. Der Gang war unbeholfen, schwerfällig, klebend, leicht spastisch. Die Muskulatur war hypotonisch. 3 $\frac{1}{2}$ Jahre nach dem Auftreten der Milzschwellung zeigte sich auch die Leber vergrößert. Das Kind wurde immer matter und kachektischer, es trat eine fortschreitende hypochrome Anämie und Leukopenie mit Lymphocytose hinzu. Die bei dem 4jährigen Kinde durchgeführte Splenektomie brachte eine wesentliche Erholung, eine Besserung der Anämie und der Stimmung des früher verdrießlichen Jungen.

Bei der Schwester dieses Jungen wurde der Milztumor erstmalig im Alter von 2 Jahren festgestellt gleichzeitig mit einer schweren Anämie und Anisocytose. Mit 4 Jahren reichte die Milz fast in Nabelhöhe herunter, auch die Leber war vergrößert. Das Kind wurde zusehends matter und blasser, die Halsdrüsen schwellen an, so daß man den Eindruck einer Leukämie gewann. Trotz bestehender Thrombopenie fehlte die hämorrhagische Diathese. Die durchgeführte Milzexstirpation brachte eine wesentliche Besserung des Allgemeinzustandes.

Besonders der Knabe zeigte die in der französischen Literatur beschriebenen Symptome des fortschreitenden psychischen Verfalls. In anderen Fällen von Säuglings-Gaucher sind die pyramidalen, extrapyramidalen und pseudobulbären motorischen Symptome so ausgesprochen, daß sie schließlich das Bild der progredienten corticalen Atrophie und Enthirnungsstarre ergibt.

Der Morbus Gaucher beim Säugling ist also gekennzeichnet durch das Zusammentreffen einer Hepatosplenomegalie mit einer progressiven psychischen Entartung und pseudobulbären Symptomen. Das Blutbild bleibt häufig normal, auch hämorrhagische Diathese und Pigmentierung können fehlen. Die vor allem von OBERLING-WORINGER und MEYER studierten neurologischen Symptome lassen sich in vier Gruppen zusammenfassen (STEHLE):

1. Psychische und psychomotorische Störungen vom Typus der Kata-tonie. Es entwickeln sich Stupor, Bradykinese, allmähliche Idiotie und Immobilität.
2. Dysfunktionen der Muskulatur mit Dyskinesie, Tonusstörungen der Antagonisten als Ausdruck extrapyramidalen Störungen nach Art des akinetisch-hypertonischen Syndroms.
3. Vegetative Störungen nach pseudobulbär paralytischer Art.
4. Störungen des pyramidalen Systems.

Beim Säuglings-Gaucher kommt es nach OBERLING-WORINGER zu einer „Decerebrationsstarre“ und progressiven corticalen Atrophie. Mikroskopische Untersuchungen der an Morbus Gaucher verstorbenen Säuglinge und Erwachsenen haben bisher keine spezifischen für Morbus Gaucher charakteristischen Gehirnveränderungen aufdecken können.

Die von den Anatomen beschriebenen Befunde wurden auch bei anderen Gehirnerkrankungen, z. B. Paralyse, Psychosen, Encephaliden und Sepsis erhoben. Zu dieser Auffassung kommt auch KÖHNE.

2. Der Verlauf des Morbus Gaucher.

Der Verlauf des Morbus Gaucher ist ein chronischer und kann sich über viele Jahre erstrecken. Die äußerste Lebensdauer beträgt 56 Jahre. BRILL und MANDELBAUM geben das nach Auftreten der ersten Symptome erreichte Durchschnittsalter mit 19,3 Jahren an. GAUCHER verfolgte seinen Fall 25 Jahre hindurch, SCHLAGENHAUFER 39 und 14 Jahre, BRILL 19 und 15 Jahre, BOVAIRD 13 Jahre.

Es ist verständlich, daß die dem Leiden zugrunde liegende Stoffwechselstörung sich in ihren Folgen von Jahr zu Jahr mehr auswirken wird und je nach dem Stadium, in welchem man den Kranken erstmalig zur Untersuchung bekommt, dem Krankheitsbilde ein verschiedenes Aussehen aufprägt. Es kommt hinzu, daß einer Gruppe dieser familiären aber nicht im eigentlichen Sinne erblichen Erkrankung wie bemerkt eine dominante Beteiligung des Knochensystems eigentümlich ist und aus diesem Grunde der Morbus Gaucher als isolierte Erkrankung des Skelettsystems imponieren kann. Mit zunehmender Dauer der Erkrankung nimmt die Intensität des *gelben bis ockerfarbenen*, in einzelnen Fällen *bronze*farbenen Kolorits der Haut — soweit sie dem Lichte ausgesetzt ist — zu. Bei Jugendlichen ist diese Pigmentanomalie wenig entwickelt. Bei älteren GAUCHER-Kranken kann das Kolorit zur Verwechslung mit Ikteruskranke führen. Doch ist der Bilirubingehalt im Serum nie erhöht. Die braune Farbe der Haut und Schleimhäute und der Pinguecula ist von PICK auf eine Hämochromatose bezogen worden. Diese *braune Pigmentation* der Conjunctiva an der Corneoskleralgrenze ist von vielen Autoren als pathognomonisch für den Morbus Gaucher hingestellt worden. Ich kann mich dieser Auffassung ebensowenig wie EPPINGER anschließen, da ich ähnliche braune Pigmentation im Bereich der Lidspalte in mehreren Fällen von Alkaptonurie und Ochronose gesehen habe.



Abb. 1. Ossäre Form des Morbus Gaucher. [Fall 1 (L. PICK).] Rechte Hälfte des medianen Wirbelsäulendurchschnittes, Gibbusbildung durch Zerstörung und Zusammenbruch des 11. und 12. Brustwirbelkörpers; Zerstörung und Kompression des 5. Lendenwirbelkörpers, Bandscheiben allgemein diskonfiguriert unter entsprechender Kompressionsveränderung der Wirbelkörper.

Bei dem ungemein chronischen Verlauf des Leidens und den durchaus *uncharakteristischen* Blutbefunden ist die Diagnose der Erkrankung während des Lebens schwierig. Man ist daher in zweifelhaften Fällen zur Punktion der Milz oder des Knochenmarks geschritten. Man findet dabei entweder vereinzelte oder in Haufen zusammenliegende große sog. GAUCHER-Zellen, welche sich je nach der Methode und Fixation der Färbung dem Forscher in immer neuer Gestalt darstellen. Der Durchmesser dieser Zellen schwankt um 40 μ , ihr charakteristischer Inhalt besteht in unregelmäßigen Tropfen der eingelagerten Fremdschubstanz. Sie soll in schwacher Hämalaun- oder MALLORY-Färbung gut darstellbar sein. Ein feines Retikulum wird zwar häufig gesehen aber durchaus nicht an *allen* GAUCHER-Zellen angetroffen.

Der Querschnitt läßt auch bei ihnen grau-weiße Flecken und Streifen, gelegentlich Blutungen erkennen. Diese feine bisweilen netzförmige Zeichnung entspricht den eingelagerten GAUCHER-Zellnestern.

Auch das *Skelettsystem* zeigt in einer großen Reihe von Fällen GAUCHER-Zelleinlagerungen in Gestalt von feinen weißen Herdchen. Sie können im Mark des Femors, der Spongiosa des Keilbeins und der Wirbelkörper gefunden werden. Auch im Mark des Brustbeins sind solche weißliche, punktförmige Einlagerungen in das dunkelrote, gelegentlich intensiv braune Mark gesehen worden. Neben diesen mehr mikroskopischen Veränderungen stehen andere Fälle, in welchen, wie PICK betont, die GAUCHER-Zelleinlagerung bei sonst typischem Verhalten von Milz, Leber und Knochenmark sich in ausgedehnter Weise über das ganze Skelettsystem erstreckt. Diese Fälle wurden klinisch als Erkrankungen des Skelettsystems gedeutet, ohne daß intra vitam ihre Zugehörigkeit zum Morbus Gaucher erkannt wurde. Die Disposition für diese *ossuäre Form* des Morbus Gaucher ist eine familiäre. Die Knochen werden aufgetrieben, es kommt zu Spontanfrakturen und Kompressionsbrüchen von Wirbelkörpern (s. Abb. 1).

3. Pathologische Anatomie der GAUCHERSchen Erkrankung.

Unter den makroskopischen Befunden steht bei der cerebrosidzelligen Lipoidose die riesenhaft vergrößerte Milz an erster Stelle. Die Konsistenz des stark vergrößerten Organs ist sehr derb. Die Kapsel ist gespannt und bei langer Krankheitsdauer verdickt; kommt es zu Verwachsungen, so wird die Milzoberfläche uneben. Auf dem Querschnitt erscheint das Organ durch Einlagerung vieler graugelber Fleckchen und Streifchen gesprenkelt. Bei Lupenvergrößerung erscheinen die kleinen Herde transparent und werden dadurch amyloid entarteten MALPIGHISchen Körperchen nicht unähnlich. Auch kleine Blutungen sind bei Lupenbetrachtung nicht selten zu erkennen. Größere herdförmige Einlagerungen entsprechen infarcierten oder nekrotisierten Partien. Diese Infarkte sind blaß und anämisch, an anderen Stellen mehr rot gefärbt. Sie können narbig ausheilen. Auch kavernöse Knoten werden beschrieben, die bis kirschkernegroß werden können, meist aber kleiner sind.

Die *Leber* kann bis aufs Doppelte vergrößert sein, doch ist das nicht die Regel. Bei jugendlichen Individuen kann man an dem festen Organ knollige Vorsprünge erkennen. Die Kapsel ist infolge chronischer Entzündungsvorgänge narbig verdickt. Auf dem Querschnitt erscheint das Parenchym weißlich-grau geädert, wodurch ein cirrhoseähnliches Bild entstehen kann. Diese eigentümliche Zeichnung entsteht durch Zellansammlungen, die auch zu größeren Inseln zusammenfließen können. Sie bestehen aus den sog. GAUCHER-Zellen und können unter Auftreten feinsten Blutungen nekrotisieren.

Die *Lymphdrüsen* erscheinen im Verhältnis zu den gewaltigen Vergrößerungen von Milz und Leber weniger geschwollen. Die Lymphknoten sind weich, der Durchschnitt von sehr verschiedener Farbe. Je nach der Dauer der Erkrankung und der Intensität der Pigmentierung werden sie als gelb, ockerfarben, rötlich, rostbraun und bräunlich-schwarz beschrieben.

Histologie. Alle die geschilderten Veränderungen sind auf die Einlagerungen von sog. GAUCHER-Zellen in Milz, Leber, Lymphknoten und Knochenmark zurückzuführen. Im wesentlichen sind Retikulumzellen, Adventitiazellen und histiocytäre Elemente beteiligt, während die endotheliale Komponente des retikuloendothelialen Systems an dem Cerebrosidspeicherungsvorgang unbeteiligt bleibt. Die Endothelien sind dagegen häufig stark mit Hämosiderin beladen. LETTERER sieht eine Besonderheit der GAUCHERSchen Erkrankung in der Proliferation der cerebrosidspeichernden Zellen. Ausstriche aus frischen Milzpunktaten lassen die GAUCHER-Zellen als große epithelartige Gebilde mit runden und großen Kernen erkennen. Je nach der Methode der Fixation und Färbung stellt sich die GAUCHER-Zelle dem Forscher in immer neuer Gestalt dar. PICK

spricht sehr vorsichtig von „den vielleicht erst durch die Fixation gebildeten unregelmäßigen Tropfen der eingelagerten fremden Substanz“. Sie soll in schwacher Hämalaun- oder MALLORY-Färbung darstellbar sein. Ein feines Retikulum wird zwar häufig gesehen aber durchaus nicht an allen GAUCHER-Zellen angetroffen. Solche Elemente können sich zu vielkernigen GAUCHER-Riesenzellen, welche schließlich eigenartige Synzytien darstellen, auswachsen. Man hat bis zu 21 Kernen in Zellen von Milzpunktat gefunden, deren durchschnittlicher Durchmesser 84μ betrug (PICK). Diese Zellen können im weiteren Verlauf der Erkrankung besonders in der Nachbarschaft von Blutextravasaten Hämosiderin speichern. Ihre histologische Struktureigentümlichkeit, die als morphologisches Specificum des Morbus Gaucher angesprochen werden muß, verdanken diese Zellen fraglos den von ihnen aufgenommenen, in dieser Menge und Mischung ortsfremden Cerebrosiden nicht allein dem Kerasin, sondern auch, wie BEUMER zeigte, dem Cerebron. Durch die fortschreitende Proliferation der cerebrosid-speichernden Zellen erklärt sich die ungewöhnliche Größe der Milztumoren. Die Follikel nehmen an der Vermehrung des Milzgewebes nicht teil. Das *Gehirn* ist makroskopisch unverändert. GAUCHER-Zellen konnten weder an den Gehirnen an Morbus Gaucher erkrankter oder gestorbener Säuglinge noch im Gehirn erwachsener GAUCHER-Kranker gefunden werden. Nur an den Meningen eines an Morbus Gaucher erkrankten Erwachsenen wurden von MERKLEN und Mitarbeitern unregelmäßige verstreute Herdchen mit typischen GAUCHER-Zellen und ihren Vorstadien (Phagozyten lipoider Produkte) gefunden. Wegen der schweren neurologischen Symptome, welche man beim Morbus Gaucher der Säuglinge beobachtet, hat man bei dieser Erkrankungsform mit besonderer Sorgfalt das Gehirn auf GAUCHER-Zellen untersucht. STEHLE hat die darüber vorliegende Literatur ausführlich besprochen. Als Gesamtergebnis läßt sich festhalten, daß charakteristische GAUCHER-Zellen auch im Gehirn der Säuglinge *nicht* gefunden werden. OBERLING-WORINGER finden eine Mumifikation und Vakuolisierung der mittleren und großen Pyramidenzellen der 3. Schicht der Großhirnrinde besonders in der Parietal- und Occipitalregion. KÖHNE beschreibt einen Fall, bei dem sich die Hirnveränderungen nicht auf die Rinde beschränken, sondern *alle* Gebiete des Gehirns mehr oder weniger stark befallen: Es liegt eine schwere Störung des Rindenaufbaues vor. Es finden sich kontinuierliche Übergänge zwischen den Anfängen der sog. chronischen Zellerkrankung NISSLS bis zur Sklerose von Ganglienzellen. Auch die Stammganglien einschließlich der paraventrikulären Kerne waren beteiligt. Trotz sorgfältigster Untersuchung hat auch KÖHNE weder im Gehirn noch im Rückenmark seines an Morbus Gaucher gestorbenen Säuglings GAUCHER-Zellen nachweisen können.

4. Die chemischen Befunde bei der GAUCHERSCHEN Erkrankung.

Die in den typischen GAUCHER-Zellen angehäufte Substanz ist das Cerebrosid: *Kerasin*, welches als Fettkomponente die Lignocerin säure enthält. Die bisher in der Literatur niedergelegten Befunde sind auf Tabelle 3 zusammengefaßt. Das Verdienst als erster das Kerasin als Speichersubstanz bei der GAUCHERSCHEN Krankheit identifiziert zu haben, gebührt LIEB.

Neuerdings hat auch KLENK aus der GAUCHER-Milz ein Cerebrosidpräparat gewonnen, welches alle Eigenschaften des Kerasins aufwies. KLENK betont, daß in seinem Präparat die für die Gehirncerebroside so charakteristischen Oxysäuren vollständig fehlten. Übrigens kommen auch in der Normalmilz, wie WALZ gezeigt hat, geringe Mengen Kerasin als einziges Cerebrosid vor. Er konnte aus 50 kg Rindermilz 1—2 g Kerasin gewinnen. Somit scheint eine gewisse Organspezifität zu bestehen.

Tabelle 3. Milzanalysen bei Morbus Gaucher (nach EPSTEIN).

Material	Autor	100 g Trockensubstanz enthalten		
		ätherlösliche Lipoidfraktion g	alkohollösliche Lipoidfraktion g	Kerasin g
1. Normale Säuglingsmilzen (frisch). Durchschnittsgewicht 26 g	EPSTEIN u. LORENZ 1930	6,75	10,5	fehlt
2. Normalmilz Erwachsener (frisch)	E. EPSTEIN 1924	7,6	12,2	fehlt
3. a) GAUCHER-Milz einer 35jähr. Frau (frisch). Gewicht 1830 g	E. EPSTEIN 1924	6,7	34,95	10,0
4. b) GAUCHER-Milz eines 3jähr. Mädchens (formalinfixiert). Gewicht 150 g	O. KLERCKER 1927 H. LIEB 1925	6,75	11,85	6,25
5. c) GAUCHER-Milz eines 3 Mon. alten weiblichen Säuglings (formalinfixiert). Gewicht 70 g	HAMPERL 1929 EPSTEIN 1929 LIEB 1929	5,2	9,3	2,61

5. Die Therapie des Morbus Gaucher.

Wenn man von der Vorstellung, daß die GAUCHERSche Erkrankung eine konstitutionell bedingte Störung des Lipoidstoffwechsels ausgeht, so kann eine wirksame Therapie nur in einer entsprechend geleiteten Diätetik liegen. Eine solche kann aber erst zureichend begründet werden, wenn wir über den Cerebrosidestoffwechsel besser unterrichtet sind, als das bis heute der Fall ist. Eine Splenektomie kann im Stoffwechsel nichts Entscheidendes bessern. Der Lipoidgehalt im Blute soll nach Milzexstirpationen ansteigen, ebenso das Cholesterin. Eine eindeutige Wirkung auf den Stoffwechsel der Cerebroside hat man weder beobachtet noch kann man eine solche erwarten.

Wie jede Milzexstirpation wirkt auch die Entfernung der GAUCHER-Milz sich günstig auf die Hämatopoese aus. Die Anämie wird in kurzer Zeit erheblich gebessert. Auch das weiße Blutbild erfährt eine Veränderung, die Verminderung an weißen Zellen schlägt in eine deutliche Leukocytose um. Auch die Thrombocytenzahl steigt nach der Splenektomie an. Diese Erfahrungen entsprechen ganz den Beobachtungen unserer Klinik bei Exstirpationen von großen Milzen, welche sich bei anderen Krankheiten entwickeln. Sie sind also nichts Spezifisches für die Entfernung der großen GAUCHER-Milztumoren.

Es ist verständlich, daß die gewaltige Vergrößerung der Milz an sich dem Patienten erhebliche Beschwerden bereitet. Es kommt zu Verdrängung und Kompression des Magen-Darmkanals, die Kranken fürchten sich vor jeder größeren Nahrungsaufnahme, welche ihnen Unbehagen bereitet.

Auch der Pfortaderkreislauf wird naturgemäß durch die erhebliche Vergrößerung von Milz und Leber beeinträchtigt. Alle diese mechanischen Störungen fallen nach Entfernung des Milztumors zum großen Teil fort. Mit der Besserung der Anämie wird wegen der vermehrten Nahrungsaufnahme der Ernährungszustand und damit das Gesamtbefinden des Patienten günstig beeinflusst. Es ist klar, daß die plötzliche Entfernung großer Tumoren eine erhebliche Belastung des Kreislaufs bedeutet, da die Druckentlastung zu einer bedeutenden Hyperämie des Splanchnicusgebietes führt. Diese Tatsache ist besonders bei älteren Leuten zu berücksichtigen.

Nach ATKINSON starben von 108 nichtoperierten Fällen 40 vor dem 12. Lebensjahr, von 47 operierten Fällen hingegen nur 7. Unmittelbar im Anschluß an die

Splenektomie im Falle eines Morbus Gaucher hat man früher mit einer Sterblichkeit von 21% gerechnet. Nach A. W. FISCHER sind von 41 Kranken 8 an der Operation gestorben, 10 Fälle scheiden wegen zu kurzer Beobachtungsdauer aus, von den 23 übrigen blieben 11 1—13 Jahre beschwerdefrei. Bei 12 weiteren Fällen ist der Zustand wegen Knochenmitbeteiligung nicht befriedigend oder schlecht. ULLRICH glaubt, daß die Mehrzahl aller zur Beobachtung gelangten Fälle von ossuärem Morbus Gaucher *nach* der Splenektomie in Erscheinung getreten sei, besonders wenn die Operation im Kindesalter durchgeführt wurde. Der Autor glaubt, daß nach Entfernung der Milz als des Hauptspeichers der GAUCHER-Substanz das Kerasin in erhöhtem Maße im Knochenmark und in der Leber angehäuft würde. Die GAUCHER-Substanz würde gewissermaßen von der Milz ins Knochenmark verdrängt. Er warnt daher vor der Splenektomie im Kindesalter, die nur dann vorgenommen werden sollte, wenn das Leben durch schwere Anämie oder hämorrhagische Diathese direkt bedroht sei oder die mechanischen Auswirkungen eines mächtigen Milztumors zur Operation drängen. STEHLE berichtet über ein in der Göttinger Klinik milzexstirpiertes Geschwisterpaar, von welchem das eine Kind 12 Jahre, das andere 9 Jahre beobachtet wurde, ohne daß am Knochensystem klinische oder röntgenologische Veränderungen nachzuweisen waren.

Über ähnliche Erfahrungen berichten CASTRO FREIRE, ZEHNDER, BRUGSCH und GROSS u. a.

In vielen Fällen von ossuärer Beteiligung hat die Splenektomie also keine Verschlimmerung der Knochenerkrankung zur Folge gehabt. EPPINGER berichtet über einen Fall, der mit 21 Jahren splenektomiert wurde und schon vor der Operation Symptome der Skelettbeteiligung aufwies. Nach der Operation wurde die Patientin beschwerdefrei und blieb es während einer 14jährigen Beobachtungszeit. Aus diesen und anderen Beobachtungen muß also geschlossen werden, daß die Auffassungen ULLRICHs nicht zu Recht bestehen; die Erkrankung der Knochen folgt einem eigenen Gesetz und wird durch die Entfernung der Milz in ihrem Verlauf nicht in überzeugender Weise verschlimmert. Die in der Literatur niedergelegten Erfahrungen mahnen vielmehr dazu mit der Milzexstirpation bei Morbus Gaucher nicht zu lange zu warten. Je kleiner die Milz, um so leichter der Eingriff und seine unmittelbaren Folgen.

6. Pathogenese des Morbus Gaucher.

Das gehäufte Vorkommen der GAUCHERSchen Erkrankung in einer Familie, welches besonders PICK in seiner Arbeit „Die ossuäre Form des Morbus Gaucher“ nachdrücklich betont hat, macht es schon wahrscheinlich, daß es sich um *angeborene* Veränderungen, Störungen des Lipoidstoffwechsels, speziell der Cerebroside handelt. Da, wie erwähnt, bisher in allen Fällen von GAUCHERScher Erkrankung das Kerasin nachgewiesen wurde, und weiterhin das Kerasin als einziges Cerebrosid von WALZ aber auch in der Normalmilz gefunden wurde, müssen wir wohl mit einer Abbauehemmung des Kerasins als wesentlicher Ursache der GAUCHERSchen Erkrankung rechnen. Für andere Lipoidosen hepatosplenomegalen Charakters habe ich zeigen können, daß der enorm gesteigerte Lipoidgehalt des Blutes diätetisch weitgehend rückbildungsfähig ist (BÜRGER, SCHRADER, LANDERS). Per analogiam möchte ich annehmen, daß auch die GAUCHERSche Erkrankung eine primäre Störung des Lipoidstoffwechsels — speziell des Kerasinstoffwechsels — darstellt. Diese Auffassung hat auch PICK vertreten. Er lehnt ausdrücklich eine primäre Störung der Tätigkeit des retikuloendothelialen Apparates „für die alle greifbaren Unterlagen fehlen“, ab. Das Kerasin, welches von den GAUCHER-Kranken laufend gebildet, aber fermentativ nicht abgebaut

werden kann, wird in den Retikulumzellen und den Plasmacyten des hämopoetisch-lymphatischen Systems gespeichert.

Der Streit darüber, ob die wesentliche Störung beim Morbus Gaucher in einer Kerasinüberproduktion (THANNHAUSER) oder in einer Störung im Abbau desselben (EPSTEIN und EPPINGER) beruht, ist bis heute nicht geschlichtet. BEUMER und FASOLD verfütterten und injizierten Cerebroside und stellten fest, daß verfütterte Cerebroside vom Magendarmkanal des Brustkindes nicht aufgenommen werden und denselben ungespalten wieder verlassen. Injiziertes Cerebrosid wurde von den meisten Organen gespeichert, was durch chemische Analyse nachgewiesen werden konnte. KIMMELSTIEL und LAAS konnten nach Verabreichung größerer Cerebrosidmengen dieselben in den Retikulumzellen der Milz und anderen Organen histologisch nachweisen. Nach Aufhören der Injektionen verschwanden die cerebrosidbeladenen dem Typus der GAUCHER-Zellen sehr ähnelnden Gebilde aus den Organen wieder. Gesunde Zellen haben also die Fähigkeit in ihnen entstandene oder gebildete Cerebroside weiter zu verarbeiten, eine Möglichkeit, die den GAUCHER-Zellen fehlt.

TROPP unternimmt den Versuch, die Unterschiede im klinischen Bilde des Morbus Gaucher beim Säugling und beim Erwachsenen auf folgende Weise zu erklären: Das Kerasin ist ein Baustein für die übrigen Gehirncerebroside. Es wird in der Peripherie zwar gebildet, bleibt aber infolge von Fermentstörungen dort liegen und kann nicht zum Gehirn abtransportiert werden. Das noch in der Entwicklung befindliche Säuglingsgehirn, welches noch einen größeren Lipoidbedarf hat, wird durch die angenommene *Lipoidtransportsperre* in seinem Aufbau gehemmt. Der Erwachsene verfügt bereits über genügend Lipide im Gehirn. Die mangelnde Zufuhr von Kerasin wird von ihm ohne Funktionsbeeinträchtigung ertragen. Soviel scheint sicher, daß dem Lipoidstoffwechsel für das noch wachsende Gehirn eine erhöhte Bedeutung zukommt.

Der sehr chronische Verlauf gibt dem grobanatomischen, histologischen und histochemischen Bilde der Erkrankung sein Gepräge. Die hämoglobinogenen Pigmentierungen sind durchaus sekundärer Natur und eine Folge der komplexen Eigenschaften der Lipoidophagen, Fette und Abbauprodukte des Hämoglobins gleichzeitig zu speichern.

PICK weist darauf hin, daß die Hämosiderose der GAUCHER-Zellen stets in der Nähe von Blutextravasaten am ausgeprägtesten zu finden sei. Es ist verständlich, daß das mit GAUCHER-Zellen beladene Knochenmark in seiner hämopoetischen Tätigkeit gestört wird, woraus die Verminderung der Erythrocyten und Thrombocyten und schließlich auch die der Leukocyten sich ohne Schwierigkeiten ergibt. Die Leuko- und Thrombopenie wird außerdem durch die *Hyper-splenie* begünstigt.

II. Die NIEMANN-PICKSche Krankheit.

(Phosphatidzellige Lipoidose.)

NIEMANN beschreibt 1914 die Geschichte der Krankheit eines 17 Monate alten Mädchens, das offenbar seit dem 2. Lebensmonat einen großen, auf die Milz zu beziehenden Abdominaltumor aufwies. Das Kind war schwierig zu ernähren und deshalb oft ohne sichtbaren Erfolg in ärztlicher Behandlung. Das Kind wurde immer elender, der Leibesumfang wuchs; es fand in diesem Zustand Aufnahme in die Kinderklinik in Berlin. Man fand eine im ganzen zurückgebliebene Entwicklung, eine offene Fontanelle und das Fehlen jeder statischen Funktionen; die Haut war schlaff und besonders im Gesicht von blaßbräunlicher Färbung. Am Rücken, vom 12. Brustwirbel abwärts, zeigen sich bläuliche Flecken. Das kolossal aufgetriebene Abdomen hatte einen Umfang von 50 cm.

In ihm reichte die Milz bis unter den Nabel, die Leber bis auf eine Fingerbreite an die rechte Spina superior heran. In der Leibeshöhle fand sich freie Flüssigkeit, die Bauchvenen sind stark erweitert, an Füßen und Augenlidern deutliche Ödeme. Die Schrägstellung der Augen erinnerte stark an den Typ der Mongoloiden. Die Untersuchung des Blutes ergab außer dem positiven Ausfall der WASSERMANNschen Reaktion „ein in jeder Beziehung normales Verhalten sowohl der corpusculären Elemente wie des Hämoglobingehalts“. Eine antiluische Kur blieb ohne Erfolg. Die Stauungserscheinungen nahmen zu und unter raschem Verfall dem Auftreten von Temperaturen gelegentlich bis 39° starb das Kind nach vierwöchentlichem klinischen Aufenthalt. Auch die später beschriebenen Fälle betreffen alle Kinder. Das weibliche Geschlecht und die jüdische Rasse sind bevorzugt. Während in den meisten Fällen der Tod zwischen dem 7. und 18. Lebensmonat unter Erschöpfungs- und zunehmenden Stauungserscheinungen eintrat, sollen sich in anderen Fällen die Kinder wenigstens im ersten halben Jahr normal entwickeln können.

Aber auch hier kommt das Wachstum bald zum Stehen. Die zunehmende Vergrößerung der Milz läßt das Abdomen immer unförmlicher erscheinen. Gelegentlich ist ein geringer Ascites beobachtet worden. Das subcutane Fettpolster schwindet immer mehr. Die äußeren Lymphknoten sind oft stark vergrößert (SCHIFF). Das Blutserum ist gelegentlich stark lipämisch getrübt und weist einen erhöhten Cholesteringehalt auf (0,31%). In anderen einschlägigen untersuchten Fällen (BAUMANN, FREUDENBERG) wurden sowohl geringe Erhöhungen sowie Erniedrigungen der Lipoidwerte gefunden. Eindrucksvolle Steigerungen der Phosphatidwerte sind aber bisher *nicht* bekannt geworden. So fand MÜLLER in einem einschlägigen Fall, männliches Kind, 22 Monate alt, 1,08 g-% Gesamtcholesterin und 4 g-% Gesamtfett im lipämischen Serum. In einem Fall von familiärer amaurotischer Idiotie werden von MÜLLER folgende Werte angegeben: Gesamtcholesterin 1,24 g-%, freies Cholesterin 0,27 g-%, also nichts Auffälliges. Bei einigen Fällen wurde starke Pigmentierungen und Knochenbeteiligung beobachtet. Als Ausdruck der starken Miterkrankung des Gehirns zeigt sich ein wechselnd spastischer akinetischer Symptomenkomplex. Die Krankheit kann auch mit echter infantiler amaurotischer Idiotie verbunden sein.

PICK untersuchte das Milzpunktat eines Falles und fand „fast in jedem Gesichtsfeld 5—6 auffallend große Zellen, deren rundliche, helle Kerne zuweilen sichtbar, meist aber durch kleine, runde Tröpfchen verdeckt waren, die einen mäßigen Glanz hatten und den Zellkörper dichtgedrängt ausfüllten“. Die gefärbten Präparate ließen Lipoide und Neutralfett in den Zellen erkennen. Der Harn ist in allen Fällen frei von Eiweiß und Zucker, zeigt gelegentlich eine eigentümlich dunkelbräunliche Farbe.

1. Pathologische Physiologie der phosphatidzelligen Lipidose.

Die eigentümlichen histologischen Befunde in der Milz gaben naturgemäß den Anlaß, die Organe bei NIEMANN-PICKscher Erkrankung einer *chemischen* Analyse zu unterwerfen, um wohl möglich die Speichersubstanz chemisch zu charakterisieren. Die Untersuchungen ergaben als wesentlichsten Befund einen hohen Gehalt der Milz an äther- und alkohollöslichen Phosphatiden. Die Summe der alkohol- und ätherlöslichen Substanzen ist nach den Analysen von BLOOM und KERN und den diese bestätigenden von EPSTEIN und LORENZ ungefähr 5—6mal so groß wie die der ebenso behandelten Normalmilzen.

Auf nebenstehenden Tabellen 4 und 5 sind die Ergebnisse der Analysen der ätherlöslichen Milzlipoide nach EPSTEIN und LORENZ zusammengestellt. Neuere

Untersuchungen wurden in 4 einschlägigen Fällen von KLENK durchgeführt, welcher den Lipoidgehalt von Milz und Leber bei NIEMANN-PICKScher Erkrankung in Prozent des Trockenorgans angibt (Tabelle 6). Während bei den Normalorganen die Glycerinphosphatide vorherrschen und Sphingomyeline nur in kleineren Mengen vorkommen, findet KLENK bis zu 23% des Trockenorgans reines *Sphingomyelin*. Er weist darauf hin, daß die Reinigung der Präparate noch mit beträchtlichen Verlusten verknüpft ist. Seine Ergebnisse sind völlig klar und eindeutig. Die hohen Phosphatidwerte der Milz und Leber sind ausschließlich auf eine sehr starke Anreicherung von Sphingomyelin zurückzuführen. Die KLENKschen Analysen zeigen, daß der Gehalt an Glycerinphosphatiden nicht merklich höher ist als bei den Normalorganen. Die Befunde von EPSTEIN und LORENZ und TEUNISSEN, welche die Glycerinphosphatide um ein Vielfaches der Norm erhöht fanden, sind durch methodische Mängel verursacht.

Tabelle 4.

	Gesamtlipoidgehalt	Cholesterin	Cholesterinester	Lecithin
1. Vergleich der Analysenwerte für die normale Milz, berechnet auf 100 g frische Milz (nach BRAHN und PICK).				
SIEGMUND . .	1,1	0,21	nicht angegeben	0,08
BLOOM-KERN	4,25	0,45	nicht angegeben	1,32
BRAHN . . .	3,1	0,21	0,088	1,82
2. Vergleich der Analysenwerte der NIEMANN-PICK-Milz, berechnet auf 100 g frische Milz.				
SIEGMUND . .	11,5	1,14	0,17	6,4
BLOOM-KERN	16,0	1,93	nicht angegeben	8,7
BRAHN . . .	15,1	1,39	0,40	10,3

Tabelle 5. Milzanalysen bei NIEMANN-PICK.

	Ätherlösliche Lipoidfraktion der Milz								Alkohol-lösliche Lipoidfraktion der Milz	
	Ätherlösliche Lipoidfraktion		Lecithin, berechnet aus Äther extraktiv Phosphor		Gesamtcholesterin		Neutralfett			
	auf 100 g Trockenpulver	auf 100 g Frischsubstanz	auf 100 g Trockenpulver	auf 100 g Frischsubstanz	auf 100 g Trockenpulver	auf 100 g Frischsubstanz	auf 100 g Trockenpulver	auf 100 g Frischsubstanz	auf 100 g Trockenpulver	auf 100 g Frischsubstanz
Normalmilzen	6,75	1,21	1,66	0,31	0,907	0,161	4,183	0,74	10,5	1,87
NIEMANN-PICK-Milz, SMETANA, EPSTEIN und LORENZ 1930	27,4	8,14	13,17	3,96	1,41	0,42	12,82	3,76	38,7	11,49
NIEMANN-PICK-Milz, BLOOM u. KERN 1927	32,32	7,53	13,2	3,70	8,308	—	—	—	36,5	8,50
NIEMANN-PICK-Milz nach KLENK 1934	8,5	1,07	—	—	—	—	—	—	23,5 ¹	2,93 ¹

¹ Als Sphingomyelin indentifiziert.

2. Histologie der NIEMANN-PICKSchen Krankheit.

Histologisch unterscheiden sich die bisher untersuchten Fälle von NIEMANN-PICKScher Erkrankung dadurch von den übrigen Lipidosen, daß die Veränderungen nicht auf bestimmte Zellgattungen beschränkt bleiben, sondern

daß die Zellen fast aller Organe der lipoiden Durchtränkung verfallen. Der Speicherungsprozeß ist in den Parenchymzellen der Milz, der Leber, der Lunge, der Niere und Nebenniere, des Gehirns, der Schilddrüse und der Epithelien des Magen-Darmkanals nachgewiesen worden. Die Abb. 2, 3, 4 und 5, die ich der Freundlichkeit des Kollegen CEELEN verdanke, geben gute Beispiele für diesen Vorgang. Durch die Einlagerung von Sphingomyelin kommt es zur Vergrößerung der Organe, welche eine gelblich-rötliche bis rein kanariengelbe Farbe annehmen. Diese Farbe zeigt sich besonders deutlich in den Lymphknoten und in

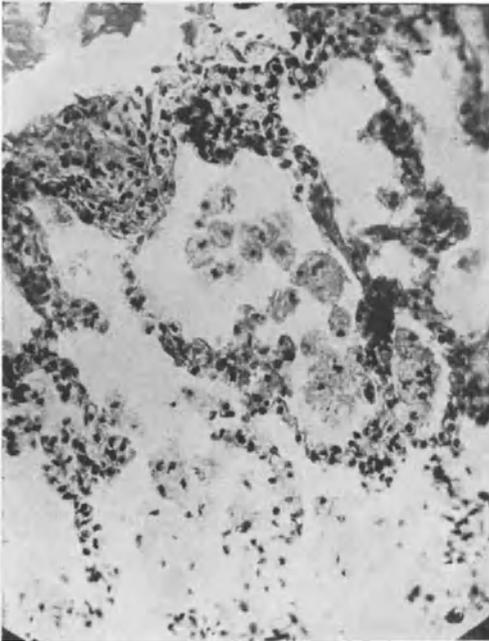


Abb. 2. Lipoidinfiltrierte Lungenalveolen bei NIEMANN-PICKScher Krankheit. Mikrophotogramm nach einem Präparat von CEELEN (Bonn).

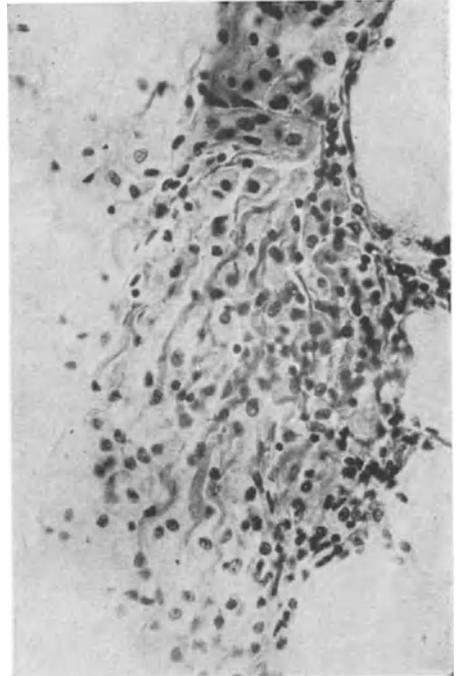


Abb. 3. Lipoidinfiltriertes Lungengerüst bei NIEMANN-PICKScher Krankheit. Mikrophotogramm nach einem Präparat von CEELEN (Bonn).

der Leber. Die Lunge kann aussehen wie ein pneumonisch infiltriertes Gewebe. Auf welche Weise das Sphingomyelin in denselben zur Ablagerung kommt, ob durch aktive Speicherung oder passive Imbibition, ist bisher nicht geklärt. Auf jeden Fall handelt es sich, wie ich mit PICK annehme, um eine allgemeine Lipidstoffwechselstörung.

Tabelle 6. Lipidgehalt von Milz und Leber bei NIEMANN-PICKScher Krankheit. In Prozent des Trockenorgans (nach KLENK).

	Fett und Cholesterin		Glycerinphosphatide		Rohsphingomyelin		Gereinigtes Sphingomyelin	
	Milz	Leber	Milz	Leber	Milz	Leber	Milz	Leber
Fall BAUMANN	6,3	8,7	8,6	12	23	25	13	16
Fall MÜLLER	9,3	—	8,3	—	14	—	4,7	—
Fall FREUDENBERG I	7,3	8,4	8,6	12	27	23	—	16
Fall FREUDENBERG II	—	11	8,3	13	34	34	23	22
Normalorgane nach TEUNISSEN und DEN OUDEN	—	—	8,0	—	1,7	—	—	—

BEUMER und GRUBER haben versucht, die NIEMANN-PICKSche Krankheit experimentell zu reproduzieren. Sie spritzten Kaninchen bis zu 9 g Sphingomyelin in 5 Tagen intravenös ein. Sie konnten eine deutliche Sphingomyelin-speicherung mit typischen Ausbildungen von NIEMANN-PICKSchen Zellen auch in den Sternzellen der Leber und in manchen Knochenmarkszellen erreichen. LETTERER hat diese Versuche wiederholt, er konnte aber bei der Maus kein Sphingomyelin zur Ablagerung bringen. LETTERER kommt nach den bisherigen experimentellen Versuchen zu dem Schluß, „daß es zwar gelingt, Sphingomyelin bei

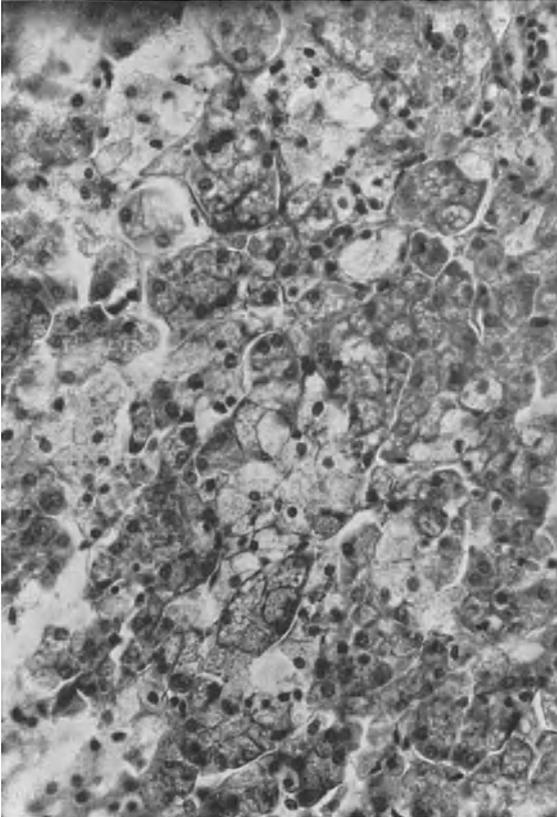


Abb. 4

Abb. 4. Lipoidzellige Infiltration der Leber bei NIEMANN-PICKScher Krankheit. Mikrophotogramm nach einem Präparat von CEELEN (Bonn).

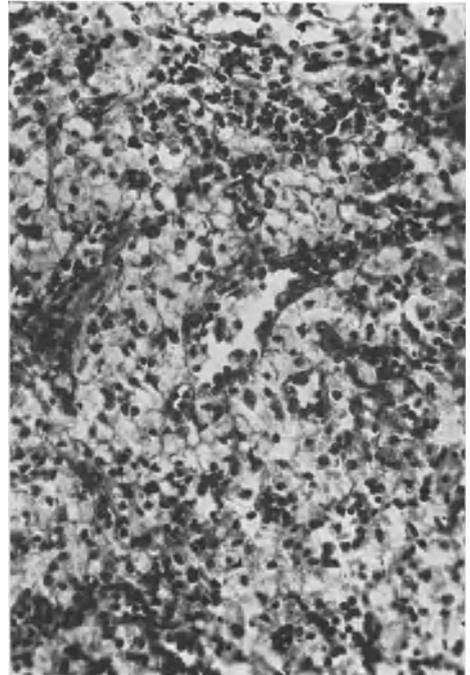


Abb. 5

Abb. 5. Lipoidzellige Hyperplasie der Milz bei NIEMANN-PICKScher Krankheit. Mikrophotogramm nach einem Präparat von CEELEN (Bonn).

Darreichung ganz großer Dosen zur Ablagerung in Zellen zu bringen, daß man deshalb aus dem morphologischen Zellbild gewisse Rückschlüsse auf den Zellinhalt zu ziehen in der Lage ist“. Die Krankheit als solche kann man nicht erzeugen. Das eine scheint sicher, daß mit der schweren Stoffwechselstörung des gesamten cellulären Apparates eine normale Funktion der einzelnen Zellen nicht vereinbar ist. Diesen Eindruck vermitteln schon die histologischen Bilder: Die durch die Lipoide mehr und mehr geblähten Zellen verlieren langsam ihre Kernfärbbarkeit, die Konturen des Zelleibes werden immer verwuschener, die Zelle scheint schließlich in ihre Umgebung zu zerfließen und ihr Eigenleben aufzugeben.

Das Blutbild bei NIEMANN-PICKScher Erkrankung ist uneinheitlich. Es sind sowohl Vermehrungen wie Verminderungen der weißen Blutkörperchen

beschrieben worden. Wahrscheinlich sind die beobachteten Leukocytosen auf Komplikationen zu beziehen. Die schweren Veränderungen im Knochenmark lassen es verständlich erscheinen, daß die weißen Elemente im strömenden Blute immer spärlicher werden und schließlich eine ausgesprochene *Leukopenie* mit Lymphocytose resultiert. Diese Leukopenie ist aber vielen splenomegalen Krankheitsbildern gemeinsam. Gelegentlich sind im Blute auch stark gequollene Retikulumzellen gefunden worden, welche eine schaumig vakuolige Degeneration erkennen ließen.

3. Therapie.

Eine wirksame Therapie der NIEMANN-PICKSchen Krankheit ist bisher nicht bekanntgeworden. Die bisher in der klinischen Literatur beschriebenen Fälle endeten alle tödlich.

4. Amaurotische Idiotie. (TAY-SACHSSche Krankheit.)

Daß eine grundsätzliche Unterscheidung zwischen der NIEMANN-PICKSchen Krankheit und der amaurotischen Idiotie möglich ist, scheint heute nach den Untersuchungen von KLENK nicht mehr fraglich. LETTERER wirft die Frage auf, ob nicht die amaurotische Idiotie sozusagen eine monosymptomatische Form der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung im Bereich des Zentralnervensystems darstellt, während



Abb. 6. B. J. 3 Jahre alt, intelligente Gesichtszüge, körperlich und geistig altersentsprechend. Visus bereits herabgesetzt.

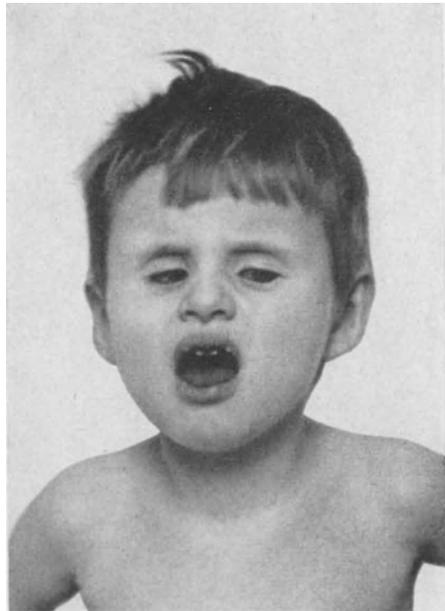


Abb. 7. B. J. Derselbe 7 Jahre alt. Völlig idiotisch und blind. Hochgradiger Enophthalmus. Degenerative Netzhautveränderungen. Eine Schwester gleiche Schicksal. Familiäre amaurotische Idiotie. (Aus der Univ.-Kinderklinik Göttingen, Prof. BEUMER.)

die eigentliche NIEMANN-PICKSche Erkrankung das auf alle Zellen ausgedehnte Krankheitsbild darstellt. Man hat jedenfalls in einer Familie einen Fall von NIEMANN-PICKScher Erkrankung und einen anderen Fall von amaurotischer Idiotie beobachten können (VANBOGAERT). Die Symptome bei der amaurotischen Idiotie weisen auf pyramidale und extrapyramidale Störungen hin. Es entwickelt sich am Augenhintergrund ein graugrüner prominenter Macularing um eine kirschrot gefärbte Fovea. Es kommt zur Opticusatrophie. Die

Kinder erblinden allmählich, sie können sich weder im Stehen noch im Sitzen aufrechterhalten und verlernen langsam die Sprache. Die Muskulatur zeigt eine extreme Hypotonie. Dem schlaffen Stadium folgt bald ein hyper-tonisches, oft mit ausgesprochenen Opisthotonus. Dem rasch zunehmenden geistigen Verfall entspricht ein blöder Gesichtsausdruck (Abb. 6, 7, 8). Gelegentlich treten tonische Muskelkrämpfe auf. Schlucken und Saugen leiden. Schließlich werden die vollständig geistesgestörten Kinder durch hinzutretende Erkrankungen, die meist den Tod herbeiführen, erlöst. Die lipoiden Einlagerungen in die Ganglienzellen führen bald zu ihrer weitgehenden Degeneration. Histologisch sind diese Fälle von Kranken mit typischem Morbus Niemann-Pick, bei welchen die Ganglienzellen gleichfalls lipid entarten können, nicht zu unterscheiden.

Es kommt zur Lipoidspeicherung in den Zellen der Hirnrinde, des Rückenmarks und die Spinalganglien. Zellkörper und Zellfortsätze quellen auf und nehmen an Volumen erheblich zu. Schließlich kommt es zu einer Vakuolisierung der Zellen. Es werden aber auch Bilder beschrieben, wie man sie in Gehirnen antrifft, in denen sklerosierende Prozesse in der Körnerschicht des Kleinhirns vorkommen (juvenile Paralyse, multiple Sklerose). BIELSCHOWSKY konnte sowohl bei der NIEMANN-PICK-schen wie bei der TAY-SACHSSchen Erkrankung Markreifungsstörungen nachweisen. KLENK untersuchte das Gehirn von Kindern mit NIEMANN-PICKscher und TAY-SACHSScher Erkrankung im Vergleich mit normalem Kindergehirn. Seine Ergebnisse sind in folgender Tabelle zu ersehen.

Das Sphingomyelin ist im Gehirn von Feten und Neugeborenen in nachweisbaren Mengen nicht vorhanden. Bei Kindergehirnen konnte KLENK es in wesentlich geringerer Menge finden als bei den Gehirnen von NIEMANN-PICK-Kranken. Neben Sphingomyelin und Cerebrosiden wurde von KLENK noch ein neues zuckerhaltiges Lipoid, ein Gangliosid gefunden. Es ist bei normalen Gehirnen während des ganzen Lebens in prozentual gleicher Menge vorhanden, bei der TAY-SACHSSchen Erkrankung dagegen stark vermehrt. Durch diesen Befund hat KLENK es wahrscheinlich gemacht, daß die NIEMANN-PICKsche und TAY-SACHSSche Idiotie verschiedene Erkrankungen darstellen, die aber klinisch einander dadurch nahestehen, daß es

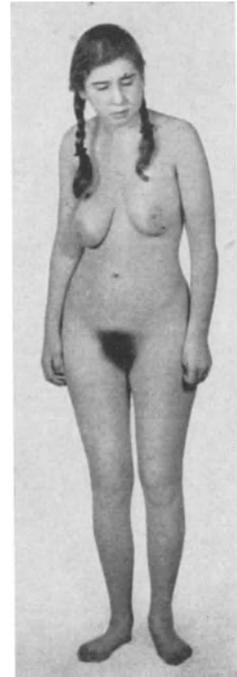


Abb. 8. Möller, Erika, geb. 17. 3. 24. Phot. 3. 3. 38. Amaurotische Idiotie. (Univ.-Kinderklinik Göttingen, Prof. BEUMER.)

	Sphingomyelin	Cerebrosid	Gangliosid
	(in % des Trockengewichts von 100 g)		
NIEMANN-PICK.	4,3—7,6	0,3—0,7	1,5—2,4
TAY-SACHS	0,4—1,1	0,2—0,6	4,3
Normales Kindergehirn	1,9	1,5	0,3

in beiden Fällen infolge massiger Lipoidablagerung in die Ganglienzellen zu schweren cerebralen Störungen kommt. Bei der TAY-SACHSSchen Erkrankung beschränkt sich die Lipoideinlagerung allerdings auf die Zellen des Nervengewebes im engeren und weiteren Sinne, während bei der NIEMANN-PICKschen Erkrankung außer dem Zentralnervensystem das Mesenchym mit seinen Histiocyten, Endothel- und Retikulumzellen, wie die ersten Untersuchungen von

CEELEN zeigen, im Vordergrund stehen. Nach den neuesten Untersuchungen von KLENK handelt es sich um drei chemisch verschiedene Formen von lipoidotischen Gehirnerkrankungen: nämlich bei der NIEMANN-PICKSchen Erkrankung um Speicherung von Sphingomyelin, bei der TAY-SACHSSchen Idiotie um eine solche der Ganglioside, bei der juvenilen Form der amaurotischen Idiotie ist die Speichersubstanz noch unbekannt.

III. Die SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSche Erkrankung. (Primäre essentielle Xanthomatosen mit vorwiegend ossuärer Lokalisation.)

Die Stellung des sog. SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSchen Symptomenkomplexes im System der Lipoidosen ist umstritten. Während ich mit anderen der Meinung bin, daß es sich auch bei diesem Syndrom ebenso wie bei der GAUCHER- und NIEMANN-PICKSchen Erkrankung um eine primäre Stoffwechselstörung handelt, welche zur Granulomatose führt, sind manche Pathologen der Meinung, daß die Cholesterinverfettung keineswegs die Ursache der Granulombildung ist, sondern lediglich den Wert einer charakteristischen Begleiterscheinung bei dieser Granulomatose hat (LETTERER).

1. Klinik der SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSchen Erkrankung.

Die Krankheit wird am häufigsten im jugendlichen Lebensalter (3. bis 5. Lebensjahr) beobachtet. Schon im 7.—9. Lebensjahr sind die Fälle spärlicher. Nur ausnahmsweise befällt die Krankheit Erwachsene. Unter 48 in der Literatur bekanntgewordenen Fällen sind 36 männliche und 12 weibliche Patienten. Nur 8 von diesen haben das 20. Lebensjahr überschritten.

Exophthalmus, Diabetes insipidus und Landkartenschädel stellen ein Syndrom dar, das nicht als Krankheit *sui generis* zu bezeichnen ist, sondern als eine spezielle Form der allgemeinen Lipoidgranulomatose aufgefaßt werden muß. Wir haben Grund zu der Annahme, daß die gleiche krankmachende Ursache wie beim SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSchen Syndrom vorliegen kann bei anderen Erkrankungen des peripheren Skelets mit Ausnahme des Schädels, *ohne daß eines der klassischen Symptome der oben genannten Trias* vorhanden ist.

Es sollen bei dieser Darstellung zunächst nur die Fälle berücksichtigt werden, in denen entweder die volle Symptomentrias vorhanden ist (Gruppe I = 24 Fälle der Tabelle 7) oder sich Skeletveränderungen mit Exophthalmus kombinieren (Gruppe II = 12 Fälle der Tabelle 7) oder Skeletveränderungen mit Diabetes insipidus (Gruppe III = 10 Fälle der Tabelle 7) vorkommen.

Die synoptische Tabelle zeigt, wie sich die übrigen Symptome des SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSchen Syndroms auf die einzelnen Gruppen verteilen. Abgesehen von Veränderungen im Skeletsystem, welche das *wesentliche Symptom* auch für die klinische Diagnose darstellen, sind bedeutungsvoll die Hautveränderungen, die Drüsenschwellungen, die Leber- und Milzvergrößerung und der Zahnausfall.

ATKINSON berichtet bis zum Jahre 1937 bereits über 103 klinisch beobachtete Fälle und über die Ergebnisse von 22 Autopsien.

Wenn man das SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSche Syndrom als eine Stoffwechselstörung, nämlich eine *Lipoidspeicherkrankheit* des retikuloendothelialen Apparates auffaßt, so sind die Skeletveränderungen als Kardinalsymptom leicht verständlich. Die weichen Vorwölbungen des Kopfes, die herdförmige Zerstörung des Schädeldaches sind der Ausdruck der Lipoidspeicherung im Knochenmark als einer „der Hauptprovinzen des histiocytären Systems“ (HENSCHEN).

Tabelle 7. Synopsis über 48 Fälle von SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSchem Syndrom.

Gruppe	Zahl der Fälle	Land-karten-schädel	Haut-veränderungen	Drüsen-beteiligung	Leber-vergrößerung	Milz-vergrößerung	Stauungs-papille	Zahn-ausfall
I. Skeletveränderungen mit Exophthalmus und Diabetes insipidus	26	24	8	4	5	7	3	10
II. Skeletveränderungen und Exophthalmus	12	10	6	3	3	2	2	4
III. Skeletveränderungen und Diabetes insipidus	10	6	4	2	3	3	1	3

Hierbei erfährt das lipoidspeichernde Gewebe eine eigenartige granulomatöse Umwandlung. Diese Veränderungen befallen sowohl große als auch kleine Knochen. Besonders häufig sind die Veränderungen am Schädel, welche unter den klinischen Symptomen am frühesten auffallen.

Als Beispiel gebe ich die Krankengeschichte und Abbildung 9 eines 4½ Jahre alten Knaben. Die Schwierigkeit der Diagnose erhellt am besten aus den verschiedenen anfänglich gestellten Diagnosen: „Erweichte Tumoren des Schädels, Tuberkulose der Knochen, und Lichen scrofulosorum“; erst nachträglich wurde die Diagnose SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSche Erkrankung gestellt. Das Kind soll gesund aber mager auf die Welt gekommen sein. Im 2. Lebensjahr fing die jetzige Krankheit mit einem nässenden und eitrigen Ausschlag auf dem Kopf und Rücken an. Die auf der Abbildung sichtbaren Vorwölbungen auf der rechten Vorderhauptseite und der linken Schläfengegend sollen sich seit einem Jahr entwickelt haben. Sie seien von selbst zurückgegangen und nach einiger Zeit wiedergekommen. Seit 5 Monaten treten die Augen stark hervor und seit ein paar Tagen ist der rechte Mundwinkel herunter gezogen.

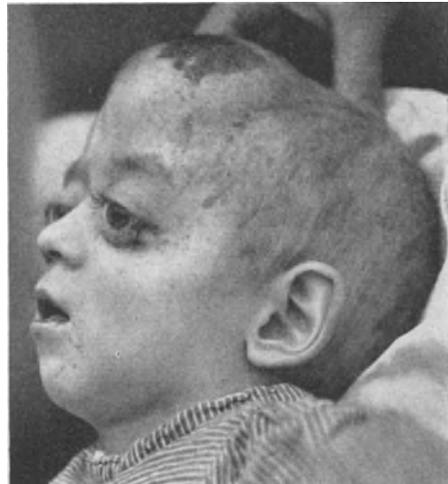


Abb. 9. SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSches Syndrom mit Protrusio bulborum und Lipoidtumor am Schädel. (Nach BÜRGER.)

Aus dem Befund und Verlauf der Erkrankung dieses 4½ Jahre alten Knaben, sind folgende Angaben von Bedeutung: Das sehr zart gebaute magere Kind zeigt beiderseits am Hals erbsengroße Drüsen. Die elastischen Tumoren am Kopf pulsieren zum Teil. Wiederholte Punktionen ergeben einige Kubikzentimeter „mit Eiter gemischten Blutes“. Bei der Untersuchung des Mundes fällt der starke Foetor auf. Die noch vorhandenen Zähne sind defekt, viele fehlen. Es besteht beiderseitige Blepharitis, Exophthalmus und Stauungspapille. Das linke Auge, das besonders weit vorsteht, kann nicht geschlossen werden (s. Abb. 9). Die Licht- und Konvergenzreaktion ist beiderseits deutlich. Der Brustkorb ist im Sinne einer Hühnerbrust entstellt. An Herz und Lungen werden klinische Veränderungen nicht gefunden. Leber und Milz sind deutlich vergrößert. Die physiologischen Reflexe sind erhalten, die Achillessehnenreflexe gesteigert, rechts besteht Fußklonus, Babinski fehlt. Wesentlich sind die Veränderungen an der Haut. Auf der behaarten Kopfhaut finden sich zahlreiche gelbliche Knoten, die Haut darunter ist trocken und gerötet. Am rechten und linken äußeren Augenwinkel zeigt sich ein geringes seborrhoisches Ekzem. An Brust und Rücken Veränderungen, die damals als Lichen scrofulosorum gedeutet wurden. Es besteht eine schwere Anämie (Hämoglobin 48%, große Lymphocyten 17%, kleine Lymphocyten 13%, Übergangsformen 5%, Mastzellen 2%).

Das Kind fiebert zwischen 37 und 39°, klagt über starke Schmerzen am Kopf, besonders über der Gegend der pulsierenden Geschwulst an der Stirn. Es stirbt unter rasch zunehmender Teilnahmslosigkeit einige Tage nach der Aufnahme.

Aus dem Sektionsbefund: Der vordere Tumor am Schädel zeigt einen ganz erweichten flüssigen Inhalt, die nichtflüssigen Anteile stellen schmutziggelbe Massen dar. Die Gegend der Hypophyse ist leicht vorgetrieben. Grube mit fester gelber Tumormasse ausgefüllt, die sich in der Tiefe in den Knochen fortsetzt, auch nach der Nase zu vordringt und beiderseits hinter der Dura nach den Schädelgruben hin sich verfolgen läßt. Auch im Stiel des Infundibulum finden sich Tumormassen, während das Gehirn selbst keine Veränderungen zeigt. Die Lungen zeigen ausgesprochen interstitielle Veränderungen mit netzförmiger Verdichtung des Bindegewebes. Die histologische Untersuchung der inneren Organe zeigt Bilder, wie sie von späteren Autoren als „Lipoidgranulom“ beschrieben wurden.

Obwohl das Kind in mehreren Universitätskliniken untersucht wurde und auch die Sektion gemacht werden konnte, wurde die Diagnose der SCHÜLLER-CHRISTIANSCHEN Erkrankung erst viele Jahre später an Hand des noch vorhandenen Bildmaterials gestellt.

Nicht selten suchen die Patienten zuerst einen Augen-, Ohren- oder Zahnarzt auf. RUDOLF HEYKEN hat auf meine Veranlassung 23 Fälle aus der zahnärztlichen Literatur zusammengestellt, bei denen Veränderungen am Mund und

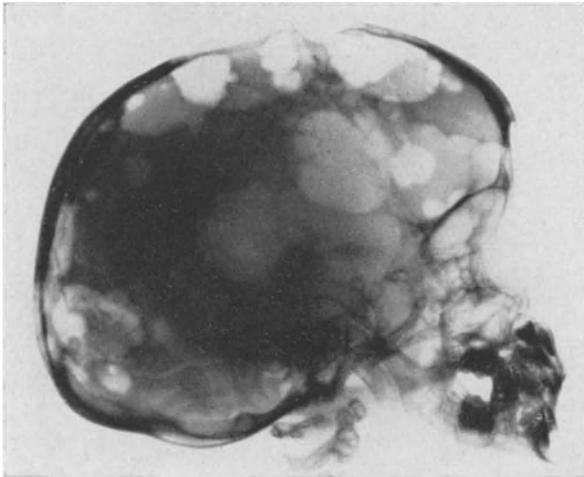


Abb. 10. Landkartenschädel bei SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSchem Syndrom. (Nach BÜRGER.)

an den Zähnen gefunden wurden. Auch diese Untersuchung lehrt, daß Veränderungen am Mund und an den Zähnen als erste Erscheinung einer SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSchen Krankheit selbst bei gut gepflegten Kindern beobachtet werden. Besonders die initiale Stomatitis wird gewöhnlich als sehr langwierig und rezidivierend beschrieben. Die Stomatitis kann mit und ohne Schmerzen verlaufen. Sie wird ihre Ursache in *xanthomatösen Ablagerungen* der Kiefer haben, die zunächst übersehen wurden. Die in der Anamnese

mehrfach als *ätiologisch* bedeutsam erwähnten Infektionskrankheiten (Scharlach, Masern, Mumps) haben wohl nur sekundäre Bedeutung. Nirgends wird eine Parodontitis oder Parodontose erwähnt. M. PINCHERLE hebt besonders hervor, daß keine Eiterung aus den Zahnfleischtaschen zu sehen war. Dringen die lipoiden Massen von den Kieferknochen aus in die Alveolarfortsätze vor, werden die Zähne ihrer Stütze beraubt und fallen *schmerzlos* aus. Dieser *schmerzlose Zahnausfall* beginnt meist im Gebiet der Molaren, woraus gefolgert werden kann, daß die hinteren Partien des horizontalen Kieferastes zuerst befallen werden.

Die Röntgenbilder zeigen deutliche Aufhellungen in dieser Gegend, so daß bei zahnärztlichen Eingriffen die größte Vorsicht geboten ist.

Häufig erwähnt wird in der Anamnese der *Foetor ex ore*. Durch Sekundärinfektionen kann es zu nomaartigen Erkrankungen kommen.

Die *Veränderungen am knöchernen Schädel* gehen meistens ohne begleitende Schmerzen einher, seltener wird über Kopfschmerzen geklagt, welche wohl auf intrakranielle Drucksteigerung zurückzuführen sind. Die Schädelver-

änderungen imponieren zunächst als multiple Tumoren oder knotenförmig sich vorwölbende Erweichungen. Die Defekte im knöchernen Schädeldach geben bei der Röntgenuntersuchung das sehr charakteristische Bild des *Landkartenschädels* (Abb. 10). In anderen Fällen fehlen Vorwölbungen, man findet weiche Eindellungen mit scharfen Rändern; die bei notwendig werdenden Operationen gefundenen Massen werden sehr verschieden beschrieben, wenn das Krankheitsbild bis dahin nicht erkannt ist. Zum Beispiel wird von kavernenösen Angiomen gesprochen oder Cysten mit gelben, eitrigen Massen oder auch mit blutigem Inhalt. Diesem Blut ist „streifenförmig eine gelbliche Flüssigkeit beigemischt. Das schwammige Gewebe enthielt bei sofortiger Untersuchung doppelbrechende Substanzen“ (KRAUSE). In diesem typischen Fall wurde mir ein derartiger Cysteninhalt zur Untersuchung geschickt und gleichzeitig das mit Natriumfluorid flüssig gehaltene Blut. Das Resultat meiner Untersuchungen ist in nebenstehender Tabelle 8 zu ersehen.

Es zeigt sich, daß der Schädelcysteninhalt reicher an Gesamtfett und Cholesterin ist als das Plasma und daß das Verhältnis zwischen freiem und verestertem Cholesterin im Cysteninhalt umgekehrt ist als im Plasma.

Tabelle 8.

	Schädelcysten- inhalt in 1000 ccm	Plasma in 1000 ccm
Gesamtfett	9,929 g	8,9 g
Gesamtcholesterin	2,987 g	2,592 g
Freies Cholesterin	1,65 g	0,942 g
Estercholesterin	1,337 g	1,65 g
Phosphatide	1,493 g	1,708 g
Restfett	4,562 g	3,506 g
Verhältnis vom freien zum Estercholesterin	1 : 0,8	1 : 1,75

Besondere Aufmerksamkeit hat man den Veränderungen der *Sella turcica* geschenkt. In vielen Fällen sind röntgenologische Veränderungen der Sella auch da, wo die klinischen Symptome es erwarten lassen, wenig ausgeprägt oder fehlen ganz.

Im Gegensatz zu der genauen Beschreibung der Schädelveränderungen sind die Veränderungen im *übrigen Knochensystem* weniger systematisch untersucht. Es ist sicher, daß lipoidgranulomatöse Veränderungen im Mark schon eine ziemliche Ausdehnung erfahren können, bevor sie der Röntgenuntersuchung zugänglich werden. Ich habe in einem einschlägigen Falle mit BECKER die gleiche Erfahrung gemacht. Man sollte daher, wenn Verdacht auf das SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSche Syndrom besteht, *unbestimmten rheumatischen* Schmerzen oder Klopfempfindlichkeit einzelner Knochen auch dann einen Wert beimessen, wenn *röntgenologische* Veränderungen noch nicht sichtbar sind.

Becken und Oberschenkel scheinen besonders häufig befallen zu werden, seltener die Rippen, die Armknochen und die Wirbel. Interessant ist die von mehreren Seiten mitgeteilte fortschreitende bindegewebige oder auch knöcherne Ausheilung größerer Defekte, z. B. Fall BREHME (Kinderklinik Göttingen).

Der *Exophthalmus* ist in 38 von den 48 Fällen unserer Kasuistik vorhanden. Gelegentlich wird er als Initialsymptom beschrieben. Das Symptom ist meist zuerst einseitig entwickelt, nicht immer tritt die Veränderung später auch auf dem anderen Auge auf. Bei doppelseitigem Exophthalmus ist immer aufgefallen, daß das eine Auge stärker als das andere vorgewölbt ist. Als Erklärung für diese Erscheinung sind die lipoidgranulomatösen Wucherungen der knöchernen Orbitalwand bzw. ihrer periostalen Auskleidung anzusehen. Auch das orbitale Fettgewebe nimmt an den Lipoidspeicherungsvorgängen teil und wirkt dadurch an der *Protrusio bulborum* mit.

Augenhintergrundsveränderungen sind selten. Unter 48 Fällen der Literatur finde ich 6mal eine Stauungspapille angegeben: CHIARI, FREEMAN-DAHL,

FORSBERG, JUNIUS, ALBERTI fanden eine doppelseitige Neuritis. Ödem der beiden blassen Papillen wurde von WHEELER beobachtet. JAENSCH beschreibt die Krankheit bei einem 7jährigen Knaben, welcher rechtsseitig erblindete mit amaurotischer Pupillenstarre und schaffer Ptosis rechts.

Im *ophthalmologischen* Schrifttum (JAENSCH, JUNIUS) waren bis zum Jahre 1934 bereits 100 Einzelbeobachtungen über SCHÜLLER-CHRISTIANSche Erkrankung bekannt. Neben dem Exophthalmus und den Augenhintergrundsveränderungen kommen Hornhautveränderungen, Lipoidgranulome in der Bindehaut und eine teilweise Fettentartung der Hornhaut unter dem Bilde einer Keratitis parenchymatosa vor.

In vielen Krankengeschichten wird eine *Otitis* oder *Mastoiditis* erwähnt. Wieweit hierbei lipoidgranulomatöse Veränderungen des Felsenbeines oder des Warzenfortsatzes eine Rolle spielen, oder akute Infektionskrankheiten, welche als Komplikation Mittelohrerkrankungen mit sich bringen, ist im Einzelfalle schwer zu entscheiden.

Unter den *endokrinen Störungen* steht der *Diabetes insipidus* an Häufigkeit an erster Stelle. Unter den 34 Fällen, welche ich übersehe, ist er 25mal erwähnt. Vielleicht ist er noch häufiger, denn in einzelnen Krankengeschichten von Kleinkindern findet sich nur die Angabe eines sehr niedrigen spezifischen Gewichtes des Harns („spez. Gewicht 1001“).

Die *röntgenologische* Untersuchung zeigte in vielen Fällen mit Diabetes insipidus bei SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSchem Syndrom die — wie bemerkt — *Sella unverändert* (TESCHENDORF).

Weitere *endokrine* Veränderungen sind *Wachstumsstörungen*, *Dystrophia adiposogenitalis* und *Hemmungen der geistigen* Entwicklung. Mehrfach sind die Kinder direkt als Zwerge bezeichnet. In einem Falle wird von *Hypogenitalismus*, in einem anderen von Nachlassen des Geschlechtstriebes gesprochen.

Bei den engen Beziehungen, welche zwischen Erkrankungen der *Haut* und Störungen des *Fettstoffwechsels* bestehen, wie sie z. B. auch von GRÜTZ und mir bei der Psoriasis angenommen werden, gewinnen die Hautveränderungen bei dem SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSchen Syndrom ein ganz besonderes Interesse. Die Abb. 9, S. 829 läßt an der trockenen und zum Teil geröteten, behaarten Kopfhaut zahlreiche gelbliche Knötchen und am äußeren Augwinkel ein geringes seborrhoisches Ekzem erkennen. Ähnliche Veränderungen an Brust und Rücken führten damals zu der Diagnose „*Eczema scrofulosorum*“.

In anderen Fällen wird von *scabiesähnlichem Ekzem* oder von trockenem, schuppenden Ausschlag am Kopf und papulösem Ausschlag an Brust und Bauch gesprochen. Wieder andere Fälle zeigen über den ganzen Körper verstreute gelbliche Knötchen. Ein 38jähriger Mann mit Diabetes insipidus, Landkartenschädel und lipoidgranulomatösen Veränderungen im übrigen Skelet und in den Lungen, Kopfschmerzen und Nachlassen des Geschlechtstriebes zeigte trockene, abschilfernde Haut und Xanthelasma an beiden Augenlidern (HOCHSTETTER und VEIT). In HERZENBERGs Fall zeigte die mikroskopische Untersuchung der *Petechien und Pusteln Infiltrate aus lipoidhaltigen Zellen in der Haut*.

Von den *inneren Organen* sind vor allem *Lunge*, *Leber* und *Milz* an den lipoidgranulomatösen Veränderungen beteiligt. Klinisch verdienen die *Veränderungen der Lungen* ganz besonderes Interesse. Fast in einem Drittel der Fälle ist von ihnen die Rede. Die klinischen Erscheinungen werden sehr wechselnd beschrieben. In dem Fall von CHIARI ist Knisterrasseln sowie verschärftes Inspirium vermerkt; obwohl diese Lungenerscheinungen bald wieder abklangen, „traten in der Folgezeit nochmals Temperatursteigerungen anscheinend ohne weitere Ursachen auf“. Die Röntgenuntersuchung der Lunge dieses Mannes zeigte beide Organe von kleinen bis hanfkorngroßen Verschattungsherden, die einer

miliaren Aussaat von Geschwulstknoten oder auch einer *Miliartuberkulose* ähnelten. ROWLAND und CHIARI geben eindrucksvolle Röntgenbilder von einer solchen *Lipoidgranulomatose der Lunge*. Anatomisch zeigt das graue Parenchym infolge der zahlreichen bis erbsengroßen Hohlräume das Aussehen eines Schwammes, dessen Gerüst aus einem fibrösen Gewebe gebildet wird. Dieses dichte Gerüst stellt sich im Röntgenbild als miliare Aussaat dar, die sich durch die Erweiterung der Alveolen ganz besonders gut abhebt. Diese diffuse schwierige Lungeninduration beginnt offenbar mit herdförmigen Ansammlungen von Schaumzellen und Lymphocyten. In späteren Stadien gleichen diese Herde mehr einem banalen Granulationsgewebe. Gelegentlich kann es durch Einbruch von Lipoidzellen in die Gefäße zu einem Verschuß derselben und zu sekundären Ernährungsschäden des Lungengewebes kommen. Die *Sklerose der Inter-alveolarsepten* führt zu einer *Behinderung des pulmonalen Kreislaufs*, zur *Hypertrophie des rechten Ventrikels*, und bei Versagen desselben zu Stauungen in Leber, Milz und Niere.

Vergrößerungen von *Leber* und *Milz* sind in fast einem Drittel der in der Literatur niedergelegten Fälle erwähnt. Wo keine Sektionen vorliegen, ist nicht sicher zu entscheiden, ob diese Vergrößerung durch Stauung oder durch Anhäufung von Lipoiden in den Organen bedingt ist.

2. Die Blutveränderungen bei der SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSchen Erkrankung.

Für das Wesen der Erkrankung sind vor allem die chemischen weniger die morphologischen Blutveränderungen von erheblicher Bedeutung. Die chemischen Veränderungen betreffen die Lipide und die Kohlehydrate des Blutes. Angaben über den Gesamtlipoidgehalt fehlen meist. In einem Fall von HÖFER bestand eine manifeste Lipämie. Es fanden sich 1153 mg Gesamtfettsäuren und 238 mg-% Cholesterin. Unter 18 Fällen, in welchen ich Angaben über den Cholesteringehalt des Blutes finden konnte, liegt derselbe in der Hälfte der Fälle über dem normalen Höchstwert von 200 mg-%. Angaben über eine Vermehrung der Gesamtfette im Nüchternserum finde ich in der Literatur außer bei HÖFER nirgends. Bei einem von mir mit GÖTT in Bonn zusammen beobachteten Falle fanden sich 8,28 g-% Fett im Serum. Das Gesamtcholesterin war mit 1,52 g-% normal, die Phosphatide mit 4,56 g-% auf fast das Doppelte der Norm erhöht. Die Krankengeschichte dieses Falles habe ich in meiner „Klinik der Lipoidosen“ ausführlich publiziert. Anatomisch ist der Fall von GERSTEL bearbeitet.

Wesentlich scheint mir, daß die Cholesterinwerte durchaus nicht konstant sind. ROWLAND ist es gelungen, durch eine nahezu lipoidfreie, fast ausschließlich aus Eiweiß und Gemüse bestehende Kost das Blutcholesterin von 317 mg-% auf 111 mg-% im Laufe eines Jahres zu senken. Gleichzeitig mit dieser Minderung des Blutsterins besserten sich auch die Knochenveränderungen. Das Wachstum setzte wieder ein, die Polydipsie verlor sich. Auch die destruktiven Prozesse am Knochen besserten sich. Eine Beobachtung, die übrigens nicht vereinzelt dasteht, sondern auch an der Göttinger Klinik an dem erwähnten Fall von BREHME gemacht wurde.

Die starken Schwankungen in den Nüchternwerten für das Cholesterin scheinen mir ebenso wie der paradoxe Ausfall der Belastungsversuche von KARTAGENER und FISCHER für eine Regulationsstörung im Bereiche der Lipide zu sprechen. Die Granulomassen bestehen auf die Trockensubstanz, bezogen nach einer Untersuchung von EPSTEIN und LORENZ zu einem Drittel aus ätherlöslichen Lipoiden. Die Hälfte der Lipide bestand aus Cholesterin.

Eine wichtige Stütze für meine Auffassung, daß es sich beim SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSchen Syndrom primär um eine Stoffwechselstörung handelt

und *nicht* um eine primäre Granulomatose mit mehr oder weniger zufälliger nachträglicher Lipoidspeicherung sehe ich in den *Abweichungen des Kohlehydratstoffwechsels* die in der Literatur mehrfach erwähnt aber nie kritisch diskutiert wurde. Gemeint sind die auffallend *niedrigen Blutzuckerwerte*, welche mehrfach bis 50 mg und darunter angegeben werden. Diese *hypoglykämischen* Werte lassen daran denken, daß mit der Störung des Lipoidstoffwechsels eine solche des Kohlehydratstoffwechsels verkuppelt ist, in dem Sinne, daß zwangsläufig in übersteigertem Maße das zur Verfügung stehende Kohlehydrat in Fett umgewandelt wird, woraus sich die niedrigen Blutzuckerwerte unschwer erklären ließen.

Für den *Calciumgehalt* des Blutes liegen nur wenige Angaben in der Literatur vor. Die Werte schwanken zwischen 7,6 mg-% im Minimum und 13,6 mg-% im Maximum. Die niedrigen Werte werden durch die reichliche Ablagerung von Xanthommassen in den Knochen und die daraus sich herleitende Entkalkung derselben erklärt.

Die *cytologischen Veränderungen* des Blutes sind wechselnde. Es finden sich Angaben über Vermehrung und auch solche über eine weitgehende Verminderung der roten Blutkörperchen. Beides ist wohl mit den lipoidgranulomatösen Veränderungen im Knochenmark in Verbindung zu bringen. Solange die Veränderungen noch in ihrem Beginn stehen, kann der durch sie bedingte Knochenmarksreiz vorübergehend zu einer Vermehrung der roten Blutkörperchen Anlaß werden. Sind die Knochen aber weitgehend zerstört, kommt es zu einer Myelophthise mit schwerer sekundärer Anämie. Dabei sinkt der Hämoglobingehalt entsprechend der Abnahme der roten Blutkörperchen. Die Leukocyten sind in der Regel vermehrt. Und zwar nicht selten auch dann, wenn die Zahl der Roten bereits erheblich abgenommen hat. Die Veränderungen des weißen Blutbildes sind wenig charakteristisch. Eine auffallende Vermehrung der eosinophilen Zellen tritt nicht ein.

3. Krankheitsverlauf.

Als Beispiel eines Krankheitsverlaufs gebe ich die Krankengeschichte eines mit GÖTT und BECKER an der Bonner Universitätsklinik gemeinsam beobachteten Falles. Dieser Fall hat aus dem Grunde besonderes Interesse als an ihm sowohl im Leben wie nach dem Tode chemische Untersuchungen und vor allem eine sehr sorgfältige anatomische Analyse von GERSTEL durchgeführt werden konnte.

Vorgeschichte. Das Kind Martha K. wurde im Alter von 2 Jahren und 3 Monaten wegen Verdachts auf Lues congenita mit schweren Knochen- und Gelenkveränderungen am 30. 11. 32 aufgenommen und ist am 7. 1. 33 gestorben. Ein 6jähriges Geschwisterkind ist gesund, in der Familie keine Krankheiten, die Schwangerschaft und Geburt verliefen ohne Besonderheiten. Das Kind wurde 4—6 Wochen lang gestillt, dann mit Milchmischungen ernährt. Mit einem Jahr Gemüse und Obst. Damals Zahnungsbeginn, Laufen und Sprechen mit 1½ Jahren, seit 4 Monaten Hautausschlag: rote Pöckchen am Körper, Krusten am behaarten Kopf, deshalb seit 3 Monaten in ärztlicher Behandlung.

Ende Oktober 1932 knickte das Kind beim Laufen im Zimmer plötzlich zusammen und konnte nicht mehr gehen. Es hatte Schmerzen im linken Kniegelenk und Unterschenkel. Seit einer Woche ist das Kniegelenk angeschwollen. Am Kopf sollten schon längere Zeit weiche Stellen bestehen. Das Kind soll viel und stark geschwitzt haben. Einige Zähne seien ausgefallen, die übrigen seien locker.

Aufnahmebefund. 74 cm langes, gegenüber der Norm 10 cm zu kleines Mädchen, 8,82 kg Körpergewicht, d. h. gegen das Alterssoll 3,86 kg und gegen das Längensoll 0,98 kg Untergewicht. Umfang des Kopfes 51,5 cm, der Brust 50 cm, des Bauches 45 cm. Kopfläuse, verfilzte Haare. Das Kind sieht sehr blaß und leidend aus. Bei Berührung der unteren Extremitäten schreit das Kind gellend auf, bei Palpation des Kopfes keine Schmerzäußerung. Das Kind liegt mit angezogenem rechten Bein vorwiegend auf der rechten Körperseite, das linke Bein wird nach innen gedreht und gestreckt gehalten, auch der rechte Arm wird geschont.

Die Muskulatur ist von schlaffem Tonus und atrophisch; *Fettpolster sehr gering.*

Knochensystem. Kopf: Die Tubera frontalis und der untere Teil der Hinterhauptschuppe springen vor. Bei Betastung findet man lateral vom rechten Tuber frontale herabreichend bis zur Orbita einen *fast kreisrunden Knochendefekt* mit ziemlich festem Rand im Durchmesser von etwa 5 cm. Die darüber befindliche Haut ist prall gespannt. Am übrigen Schädeldach tastet man zahlreiche unregelmäßig begrenzte 1—5 cm große Knochendefekte.

Thorax: Bei Betastung der Rippen fällt links an der 5. und 6. Rippe etwa in der vorderen Axillarlinie je ein *Knochendefekt mit wallartigem scharfen Rande* auf, der schmerzhaft ist.

Extremitäten: Im akromialen Drittel der *rechten Clavicula* findet sich eine *kirschgroße Knochenauftreibung*. Bei Betastung der Clavicula feines *Krepitieren*. Aktive Bewegung des rechten Armes möglich, doch Schmerzäußerung bei passiver Bewegung. Keine Tumoren oder Defekte zu tasten. Linker Arm frei beweglich. An beiden unteren Extremitäten sind die Kniegelenke rechts mehr als links aufgetrieben. Aktive Bewegung schmerzhaft, links möglich, rechts wird passiver Bewegung Widerstand entgegengesetzt.

Streckung möglich. Kein *Krepitieren*. Wegen starker Schmerzäußerung wird auf die Prüfung auf abnorme Beweglichkeit verzichtet. Keine Tumoren oder Defekte zu palpieren.

Gaumen: Der knöcherne Gaumen weist rechts in der Gegend der Molaren eine Einbuchtung auf.

Haut: Von blasser Farbe, Schleimhäute schlecht durchblutet. Der ganze Rumpf ist mit *trockenen Schuppen und Borken von bräunlicher Farbe* bedeckt. Die *Basis ist stark entzündlich gerötet*. Einzelne Borken sind von dunkelroter Farbe. An der Vola manus beiderseits in der Gegend des Kleinfingerballens sieht man mehrere *rote Stippchen* nach Art einer *petechialen* Blutung.

Lungen zeigen überall normalen Klopfeschall. Vesiculäratmen.

Herz: Grenzen nicht verbreitert. Aktion frequent, Töne rein.

Abdomen: Wird gespannt. Milz nicht sicher zu tasten. *Leber erscheint 2—3 Querfinger* unter dem Rippenbogen.

Nervensystem: Pupillen reagieren auf Licht. Nerv V und VII frei. Arm-, Sehnen- und Periostreflexe rechts = links +. PSR links +; rechts wegen Spannungs und Schmerzen nicht zu prüfen. ASR rechts = links +; BDR vorhanden, kein Klonus, kein Babinski.

Lymphdrüsen. Keine *pathologische Vergrößerung* derselben. Schilddrüse und Genitale o. B.

Augen. Keine Protrusio bulborum, keine Conjunctivitis, kein Strabismus.

Ohren. Ohrläppchen angewachsen, Helix einwärts gekrümmt. Kein Druckschmerz. Äußerlich o. B.

Nase. Keine Sattelnase, keine Rhinitis.

Mund und Rachen siehe oben. Foetor ex ore, Schleimhaut o. B.

Katheterurin: Alb. 0, Sech. 0; Aceton +. Urobilinogen 0.

Polyurie fehlt.

Im Sediment vereinzelte Leukocyten.

Blut. Hb. 40%, Erythrocyten 3,410000; F.I. 0,6; Leukocyten 9200. Polymorphkernige 52%; Lymphocyten 44%; Monocyten 4%.

Verlauf (gekürzt). Wa.R. negativ. Röntgenaufnahmen; zahlreiche Defekte am Knochensystem (Schädel, Thorax, Becken, obere und untere Extremitäten). Der Ausschlag am Rumpf wird mit Borsalbe behandelt.

8. 12. Keine Änderung des Allgemeinbefindens. Die Temperaturen schwanken dauernd um 38°. Das Kind erhält fettarme Kost und 3 gtt Vigantol täglich.

19. 12. Temperaturen an den Vortagen morgens normal; heute während des Tages dauernd 38°. Der Appetit bessert sich etwas, das Kind nimmt breiige Kost. Die *Hautblutungen* treten jetzt auch an Beinen, Brust und Hals auf. Die Efflorescenzen bestehen aus *kleinsten Papeln*, in die es hineingeblutet hat.

Urin: Alb. 0; Sacch. 0; Aceton 0; Urobilinogen 0; Diazo 0.

Sediment o. B.

25. 12. *Ausfall* eines *Backenzahnes* rechts oben.

30. 12. Wieder Temperaturanstieg bis 39,2°. Das linke Ohr läuft. Im linken Gehörgang weißliches, schmieriges Sekret, das sich nicht ausspritzen läßt. Einlegen eines Paraffinpstopfens.

2. 1. Die Temperaturen erreichen jetzt abends 39°. Das Allgemeinbefinden verschlechtert sich. Appetit sehr gering.

3. 1. Trotz täglicher Spülung des Gehörganges gelingt die Reinigung nur unvollständig. Soweit der Blick frei ist, ist keine Perforation zu sehen.

4. 1. Weitere Verschlechterung des Allgemeinbefindens. Das Kind ist unruhig, weint viel; nimmt nur noch wenig flüssige Nahrung. *Der Prämolardahn rechts wurde ausgespuckt, der Caninus ist stark gelockert* und wackelt. Foetor ex ore ist im Zimmer zu riechen. Auch auf der Kopfhaut treten *Hautblutungen* auf. Sie sind seit gestern am Rücken besonders stark geworden, haben eine dunkelrote Farbe angenommen.

5. 1. Die Atmung des Kindes erscheint erschwert. Nasenflügelatmen. Puls frequent. Cardiazol.

6. 1. Das Kind verfällt schnell, die Atmung ist frequent. Der Puls ist ebenfalls sehr frequent. Hautfarbe wachsartig.

7. 1. Atmung oberflächlich und frequent, schnappend, Hautfarbe wie am Vortag, der Puls wird klein und flattrig. Aus dem Munde fließt bräunlich verfärbter Speichel. 2 Uhr nachmittags Exitus letalis.

4. Chemische Untersuchungen.

Während des Lebens. Serum lipämisch (Stich ins Gelbliche). Rest-N.: 74,2 mg-%, Eiweiß 4,0 g-%, N. 0,64 g-%. Calcium 9 mg-%, Serumzucker 0,036 g-% (hat gestanden!). Bilirubin dir. Ø, indir. 1,02 mg-%.

1000 ccm Serum enthalten Gramm: Gesamtfett 8,28 g. Gesamtcholesterin 1,515 g. In Prozent vom Gesamtfett 18,3. Freies Cholesterin 0,915 g. In Prozent vom Gesamtcholesterin 60,4. Estercholesterin 0,600 g. In Prozent vom Gesamtcholesterin 39,6. Fettsäuren der Cholesterinester 0,410 g-⁰/₁₀₀. Phosphatide 4,65 g-⁰/₁₀₀.

Tabelle 9.

	Granulomassen aus Humerus (BÜRGER)		Granulomassen aus der Rippe (KIRCHEISEN)	
	% der Feucht- substanz	% der Trocken- substanz	% der Feuchtsubstanz a	b ¹
Ätherlösliche Lipoidfraktion	8,2	15,5	—	—
Phosphatide	0,47	0,89	—	—
Gesamtcholesterin	2,98	5,62	6,0	4,3
Freies Cholesterin	0,71	1,34	1,86	1,7
Estercholesterin	2,26	4,27	4,14	2,6

¹ Die Werte b gelten für einen hämorrhagischen Rippenherd.

Milz. 1. Stelle 0,24% freies und 0,08% gebundenes Cholesterin, mit einer Verhältniszahl von 3 : 1. 2. Stelle 0,23% freies zu 0,105% gebundenem Cholesterin gleich 2,19 : 1. Die Normalwerte für das Gesamtcholesterin liegen zwischen 0,16% und 0,45% der frischen Substanz.

Leber. Rechter Lappen 0,26% freies zu 0,024% gebundenem Cholesterin oder 10,8 : 1. Linker Lappen 0,27% freies zu 0,035% gebundenem Cholesterin, d. h. 7,7 : 1.

Die von GERSTEL durchgeführte vollständige Untersuchung des Knochengerüsts unserer Patienten zeigte, daß die Krankheit generalisiert auftritt. „Die Knochenherde sind wie bei der Syphilis entsprechend dem WEGNERSchen Gesetz in ihrer Größe abgestuft.“ GERSTEL beschreibt eigenartige metaphysäre Herde der Röhrenknochen, Ringherde der Hand- und Fußwurzelknochen sowie periostale spezifische Veränderungen. Die Granulome dringen mit den Blutgefäßen in die Knochen vor. Gleichartige Veränderungen werden im Retikuloendothelialen Apparat beschrieben, die in den Lungen der Leber und der Milz zuerst zu „lipoidfreien Granulomen“ führen. Jedenfalls ist mit den bis dahin bekannten histochemischen Methoden in diesem Granulom kein Lipoid nachzuweisen. Nach GERSTELS Meinung gelangt das Lipoid „durch lymphogene Schaumzellenembolie in die Lymphknoten“. Die Granulome sollen erst im Laufe ihres Daseins regressiven Veränderungen unterliegen und sich danach mit Fettstoffen beladen. Das Bindegewebe im subpleuralen Gewebe ist eigenartig geschwollen, die großen Bindegewebszellen werden später durch Lipoidaufnahme zu Schaumzellen. Die Schaumzellen sollen nach GERSTEL am Ende und nicht am Anfang der Vorgänge stehen.

Der Verlauf der SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSchen Erkrankung ist ein sehr wechselnder. Die eben geschilderte Krankengeschichte zeigt, daß derselbe von 2 Prinzipien beherrscht wird. Das erste ist der Zeitpunkt des Auftretens der Erkrankung. Das zweite der Sitz und die Ausbreitung der lipoidgranulomatösen Herde. Soweit das Schrifttum ein Urteil gestattet, scheint, ganz wie beim Diabetes, die Krankheit um so schwerer zu verlaufen, je früher sie auftritt. Da ich in Übereinstimmung mit vielen klinischen Autoren das Wesen der Krankheit in einer Lipoidstoffwechselstörung erblicke, ist es verständlich, daß je schwerer diese Störung ist, um so frühzeitiger ihre klinischen Manifestationen bemerkbar werden. In der überwiegenden Zahl der Fälle erscheinen die ersten Symptome zwischen dem 2. und 5. Lebensjahr. Dieser häufigeren infantilen Form steht eine kleinere Zahl von Krankheitsfällen gegenüber, bei denen die ersten Erscheinungen erst um die Zeit der Pubertät auftreten, die dann einen mehr chronischen Verlauf nehmen. Die ältesten Fälle erreichten ein Lebensalter zwischen 38 und 69 Jahren.

Begreiflich ist, daß Lokalisation und Ausdehnung der lipoidgranulomatösen Herde von entscheidendem Einfluß auf die Schnelligkeit des Verlaufes sein müssen.

Wenn große Xanthommassen den Schädel zerstören, das Gehirn durchsetzen, die Hypophyse alterieren, zu Drucksymptomen und Stauungspapille führen, wird der Verlauf naturgemäß ein rascherer sein als wenn einige mehr oder weniger für das Schicksal des Organismus belanglose Herde im Skelet aufgedeckt werden. Als gefährliche Lokalisation sehe ich auch diejenige der Lungen an, die man direkt als eine interstitielle xanthomatöse Pneumonie bezeichnet hat (ROWLAND). Es ist verständlich, daß eine Lipoidgranulomatose der Lunge sehr bald zu intensiven Zirkulationsstörungen und zur Beeinträchtigung der Atmungsfunktion führen muß. Mehrfach wird im Schrifttum das Versagen des rechten Herzens und das Auftreten von Stauungen in Leber und Milz erwähnt.

Außer durch die Veränderungen in und am Schädel und in den Lungen kann das Leben auch durch weitgehende Zerstörung der Blutbildungsstätten gefährdet werden. Der Markschwund führte in einer Reihe von Fällen zu einer schweren sekundären Anämie. Lebensbedrohlich wird die Anämie aber nur ausnahmsweise.

5. Therapie.

Unter den therapeutischen Maßnahmen stehen an erster Stelle die diätetischen. Folgt man unserer Auffassung, daß das Wesen der Krankheit in einer Störung des Lipoidstoffwechsels zu suchen ist, so ist der Versuch naheliegend durch Fettentzug mit besonderer Einschränkung des Cholesterins und der Phosphatide der Überschwemmung des Körpers mit Lipoiden entgegenzuwirken und ihre Speicherung im retikuloendothelialen Apparat zu bremsen. ROWLAND berichtet über Erfolge mit einem lipoidarmen Nahrungsregime. Gleichzeitig mit dem Rückgang der Hyperlipidämie trat in seinem Falle eine Besserung des Allgemeinzustandes und normales Wachstum ein. Die Polyurie und Polydypsie verminderten sich. Die destruktiven Knochenprozesse zeigten unter röntgenologischer Kontrolle eine bedeutende Besserung.

Bei der Beurteilung solcher therapeutischen Maßnahmen muß auch mit Spontanheilungen gerechnet werden, wie sie BREHME an der BEUMERSchen Klinik beobachtete.

Unter den erfolgreichen Behandlungsmethoden wird mehrfach auch die Röntgentherapie erwähnt. Abschließendes kann über die verschiedenen therapeutischen Maßnahmen solange nichts gesagt werden, als wir über das Wesen der Krankheit nicht restlos im klaren sind.

6. Die pathologische Anatomie der SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSchen Erkrankung.

Die pathologischen Anatomen fassen den histologischen Vorgang bei der SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSchen Erkrankung auf als „einen entzündlichen granulierenden Prozeß, der streng an das Gefäßbindegewebsystem gebunden ist“. Die Auswirkungen auf die Parenchymzellen der Organe werden als etwas Sekundäres betrachtet. Diese Granulationen siedeln sich, wie das schon die klinische und röntgenologische Untersuchung lehrt, mit Vorliebe im Knochen-system an, wo sie zu ausgedehnten Zerstörungen Anlaß geben. Diese Granulomatose ist durch die massenhafte Bildung von Schaumzellen charakterisiert. Die chemischen Analysen der Granulomassen ergeben einen reichen Gehalt an Lipoiden und besonders an Cholesterin und seinen Estern. An der Schaumzellenbildung sind Histiocyten, Adventitiazellen, Fibrocyten beteiligt. Auch Umwandlung in Riesenzellen ist beobachtet worden. Von anatomischer Seite wird besonders auf die Ähnlichkeit in Entwicklung und Verlauf mit der Lymphogranulomatose hingewiesen. Es wird aber vergessen, daß das klinische Bild der Lymphogranulomatose mit der SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSchen Erkrankung nichts Gemeinsames hat. Wenn LETTERER betont, daß die Cholesterinverfettung keineswegs die Ursache der Granulombildung ist, weil die Zellproliferationen an einzelnen Stellen keine Spur einer Fett- oder Lipoidspeicherung zeigen, so ist dem entgegenzuhalten, daß die Anatomie mit einer solchen Behauptung ihre Kompetenzen überschreitet. Das Cholesterin oder noch unbekannte Vorstufen desselben ist mit histochemischen Methoden nicht nachweisbar. Es könnte sich sehr wohl auch um hochwirksame Abartungsprodukte der bekannten Lipide, welche vielleicht Begleitsubstanzen des Cholesterins darstellen, handeln, diese könnten dann die ersten Granulationen auslösen. Zudem ist, wie frühere Analysen von BEUMER und mir gezeigt haben, das Fett des Knochenmarks schon physiologisch anders zusammengesetzt als das Depotfett. Vielleicht ist die Abartung der chemischen Zusammensetzung der Granulationsmassen durch diesen Faktor mitbedingt.

Zudem haben Untersuchungen von WACKER und HUECK, ANITSCHKOW u. a. gezeigt, daß es nach reichlichen Cholesterinfütterungen beim Tier zu Ablagerung von Cholesterin in den Geweben kommt. Diese Cholesterinablagerungen führen zu Gewebsreaktionen, die denen bei der SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSchen beobachteten weitgehend ähneln.

Im einzelnen ist die *Hypophyse* einer besonderen sorgfältigen Untersuchung unterzogen worden. Bei Fällen, welche mit Diabetes insipidus kompliziert waren, wird von schwieliger Durchsetzung des Hypophysenstiels und des angrenzenden Teils des Tuber cinereum (CHIARI) von xanthomatösen Infiltraten des Hinterlappens, des Tuber cinereum und Corpus pineale (GRIFFITH), von braunweißlicher Einsprenkelung in die Hypophyse (HOCHSTETER-VEIT) oder von xanthomatösen Veränderungen der Hypophyse mit Umgebung (HERZENBERG) gesprochen.

Unter den histologischen Befunden an der *Leber* sind besonders die Beobachtungen über enorme Wucherung der KUPFFERSchen Sternzellen mit Riesenzellbildung (SCHULTZ-WERMBTER und PUHL) bemerkenswert. Andere finden in den Uferzellen doppelbrechende Substanzen, wodurch sie zu großen tropfigen Elementen umgewandelt erscheinen (HERZENBERG). Auch das periportale Gewebe nimmt an diesen Veränderungen teil, die lipidgranulomatösen Stränge können nach fibröser Umwandlung vor allem am Hilus der Leber die Gallengänge abdrosseln, wodurch sich das Leberparenchym im Sinne einer biliären Cirrhose verändert.

Wenn in solchen Fällen ein Ikterus eintritt, welcher bei längerem Bestande wegen der damit verbundenen Hypercholesterinämie zu Xanthelasmaen in der

Haut führen kann, wird die Differentialdiagnose gegenüber einer gewöhnlichen biliären Cirrhose besonders schwierig.

Die Milz ist durchsetzt mit herdförmigen, tuberkelähnlichen Infiltraten (HENSCHEN, SCHULTZ-WERMBTER, PUHL). Diese bestehen aus phagocytierten Elementen, die als Abkömmlinge der Retikulumzellen aufgefaßt werden. Verfettung und Anisotropie sind nur andeutungsweise vorhanden.

Die Herde unterliegen teils einer fibrösen Umwandlung, teils einer zentralen Nekrose. Nach HENSCHEN handelt es sich in allen diesen Fällen grundsätzlich um dieselbe Veränderung der Milzpulpa.

Die Veränderungen der *Lymphknoten* sind ähnlich denjenigen der Milz. Auch hier werden herdförmige Wucherungen mit wenig Verfettung, Nekrose und Zerfall erwähnt.

IV. Primäre essentielle Xanthomatosen mit vorwiegend cutaner Lokalisation.

Neben den bekannten Lipoidosen: der cerebrosidzelligen Lipoidose, der phosphatidzelligen Lipoidose und der SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSchen Erkrankung gibt es sicher noch eine große Reihe endogener Störungen des Lipidstoffwechsels, denen von interner Seite bisher wenig Interesse entgegengebracht wurde, aus dem einfachen Grunde, weil sie wegen der cutanen Manifestationen ihres Leidens meistens den Hautarzt aufsuchen und von diesem behandelt werden. Ich haben zum Teil in gemeinsamer Arbeit mit GRÜTZ im Laufe der Jahre eine ganze Reihe solcher Krankheitsbilder gesehen und monographisch beschrieben.

Die Systematik dieser Krankheitsbilder habe ich auf S. 807 gegeben.

Unter den primären essentiellen Xanthomatosen mit vorwiegend cutaner Lokalisation finden sich die erheblichsten Vermehrungen der Serumfette und Lipoide einschließlich des Cholesterins bei der von mir sog. Lipoidgicht, dem Xanthoma tuberosum der Dermatologen. Das Nüchternserum dieser Fälle ist rahmig getrübt, es besteht offenbar eine endogene Dauerhyperlipidämie. Die nachstehende Tabelle 10 gibt eine Übersicht über 5 eigene Beobachtungen.

Tabelle 10. Lipoidgicht — cutane Xanthomatosen.
1000 cem Nüchternserum des unehandelten Kranken enthalten:

	Ge- schlecht	Alter Jahre	Petroläther- lösliches Gesamtfett in g	Gesamt- cholesterin in g	Freies Cholesterin in g	Ester- cholesterin in g	Verhältnis freies Cholesterin Ester- cholesterin	Phos- phatide in g
Fall A	♂	51	32,70	7,81	3,16	4,64	1 : 1,46	4,46
Fall B	♂	31	45,05	6,55	3,28	3,27	1 : 1	6,07
Fall C	♂	37	32,80	4,85	2,35	2,50	1 : 1,06	3,61
Fall D	♂	41	20,40	5,45	—	—	—	3,51
Fall E	♂	40	26,95	5,24	—	—	—	4,59

Sie zeigt, daß außer petrollöslichem Gesamtfett sowohl die Sterine wie auch die Phosphatide beträchtlich vermehrt sind. Die einzelnen Lipoide sind dabei durchaus nicht gleichmäßig beteiligt. Hervorzuheben ist gegenüber anderen Auffassungen, daß das Cholesterin jedenfalls nie allein vermehrt ist. Den Namen Lipoidgicht habe ich für diese Zustände aus dem Grunde gewählt, weil sich die Lipoidtophi an den gleichen Stellen (Ohr, Ellenbogen, Großzehe) vorzugsweise entwickelt wie die Urattophi bei der echten Harnsäuregicht. Außer

diesen tuberösen Xanthomen der Haut kommt es zu knotigen Verdickungen an Sehnscheiden und Gelenkkapseln durch xanthomatöses Gewebe. Auch auf dem Gebiete der Lipoidgicht ist ein Streit darüber entstanden, ob primär gebildete Fibrome sekundär Lipide und speziell Cholesterin einlagern oder umgekehrt die normal fibrösen Gebilde des Bandapparates und des Bindegewebes wegen der zugrunde liegenden Stoffwechselstörung die fraglichen Substanzen zur Ausfällung bringen (s. Abb. 11 und 12).



Abb. 11. Fall A. Lipoidtophi am Ohr bei Lipoidgicht. (Nach BÜRGER.)



Abb. 12. Fall A. 51 Jahre alt, Lipoidgicht (Xanthoma tuberösus).

Fall A betrifft einen 1,81 m großen, 96,3 kg schweren Mann im 51. Lebensjahre. Die Abb. 11 und 12 zeigen erbsen- bis haselnußgroße Knoten an den Händen und am Ohr. Eben solche Knoten finden sich an den Füßen speziell an den Großzehen, weiter an den Knien und Ellbogen. Dieselben haben sich seit Jahren allmählich entwickelt und ständig an Größe zugenommen. Das Größt-wachstum der Knoten zeigte während des Krieges 1914—1918 einen Stillstand, machte aber nach dem Kriege unter reichlicherer Fetternährung rasche Fortschritte. Die Röntgenuntersuchung zeigte nur in beiden Femurepiphysen fast pfenniggroße Verdichtungen, die als Kalkeinlagerungen in Xanthomknoten gedeutet werden. Die Sella zeigte keine Besonderheiten. Die Schädelcalotte war ohne Defekte. Eine Vergrößerung von Leber, Milz und Drüsen ist nicht festzustellen. Die Haut weist außerhalb des Bereiches der gelben Knoten keine besonders gelbe Farbe im Sinne der Xanthose auf und ist bei äußerer Betrachtung nicht verändert. Die Pinguecula ist nicht besonders gefärbt, ein Fundus lipaemicus besteht nicht. Die histologische Untersuchung einzelner Knoten zeigt die typische Struktur der Xanthome mit Einlagerung strahliger Krystallmassen, die Doppelbrechung erkennen lassen.

Die Blutanalysen und die zu verschiedenen Zeiten vorgenommenen Belastungsproben haben folgende Ergebnisse (s. Tabelle 11).

Nach Eingabe von 100 g Öl und 5 g Cholesterin nimmt am 10. 11. 32 paradoxerweise das Gesamtfett des Serums in den ersten 24 Stunden ab. Auch das Gesamtcholesterin zeigt nach vorübergehender Vermehrung einen deutlichen Abfall, ebenso die Phosphatide. Eine zweite 4 Wochen später nach fettfreier Diät vorgenommene Belastung zeigt diese Erscheinung nicht mehr so deutlich. Wesentlich scheint mir, daß sämtliche nüchtern vorgenommenen Analysen jetzt eine bedeutende Verminderung des Serumfettes, Gesamtcholesterins

Tabelle 11. Lipoidgicht. 51 Jahre. Fall A.

Datum	Blutentnahme	1000 ccm Serum enthalten				
		Gesamt- fett g	Gesamt- Chole- sterin g	Freies Chole- sterin g	Ester- Chole- sterin g	P als Lecithin P · 26,3
14. 10. 32	Einmalige Nüchtern- blutentnahme	32,7	7,81	3,165	4,645	4,465
	1. Belastung: 100 g Olivenöl und 5 g Cholesterin					
10. 11. 32	Nüchtern	29,10	5,83	2,565	3,265	5,828
	Nach 4 Stunden	27,65	8,425	2,30	6,125	5,091
	„ 8 „	25,30	6,12	2,285	3,835	4,906
	„ 24 „	22,70	3,83	2,80	1,550	4,722
	Nach fettfreier Diät und Cholotonon					
	2. Belastung: 100 g Olivenöl und 5 g Cholesterin					
7. 12. 32	Nüchtern	14,80	4,790	2,005	2,785	4,412
	Nach 4 Stunden	15,86	4,565	1,915	2,550	2,923
	„ 8 „	14,00	4,540	1,90	2,640	2,768
	„ 24 „	15,04	4,275	2,24	2,035	5,103

und der Phosphatide erkennen lassen. Bei der ersten Untersuchung am 14. 10. 32 sind Gesamtfett und Gesamtcholesterin auf das Vierfache, die Phosphatide etwa auf das Doppelte der Norm erhöht. Die erste Belastung am 10. 11. könnte wegen ihres paradoxen Verlaufes Zweifel darüber aufkommen lassen, ob überhaupt von dem Cholesterin-Ölgemisch etwas resorbiert worden ist. Daß das in der Tat der Fall ist, zeigt die Vermehrung des Estercholesterins auf fast das Doppelte des Ausgangswertes.

Der Verlauf des ersten Belastungsversuches scheint mir sicherzustellen, daß die zusätzliche Aufnahme von Fett und Cholesterin in das ohnehin schon mit diesen Substanzen überlastete Blut zu einer Störung des Fett- und Lipoidkomplexes geführt hat. Die Folge davon ist eine teilweise Ausscheidung der im Blute emulgierten Fette und Lipide. Eine solche Ausscheidung — eventuell die Auskrystallisation — einzelner Phasen des Lipoidgemisches im Gewebe speziell in den Xanthomknoten wird der Anlaß zu deren allmählichem Wachstum sein und die Bildung von Granulationsgewebe anregen. Der Körper reagiert auf die in solcher Menge und in falscher Zusammensetzung in seinen Geweben sich abscheidenden Lipide wie auf einen ihm fremden Reiz. SCHAAF hat in einer ausführlichen Diskussion der einschlägigen Verhältnisse bei der Xanthombildung ähnliche Vorstellungen entwickelt. Bemerkenswerterweise war das nüchterne Serum durchaus klar und durchsichtig. Die Emulsion der gewaltig vermehrten Serumfette war also noch beständig. Sie ist nur weniger stabil als unter optimalen Bedingungen. Wenn es aus einer solchen Emulsion zur Abscheidung von Krystallen (Cholesterin, Cholesterinester) in den Geweben kommen soll, müssen vielleicht besondere lokale Schädigungen hinzukommen, wie wir das auch für die Gicht annehmen. Die Abscheidung an den Temperaturschwankungen besonders ausgesetzten Ohren, den häufigen Druckwirkungen exponierten Großzehen und Ellenbogen erinnert an die gleichen Verhältnisse bei der Gicht. Sind die Lipoidtophi erst einmal angelegt, so darf vielleicht mit SCHAAF an einen Impfkrystalleffekt gedacht werden, der zur weiteren Abscheidung von Cholesterin oder Cholesterinestern Anlaß gibt.

Der Fall B (Abb. 13) betrifft einen 37jährigen Elektrotechniker, der sich vor 10 Jahren beim Arbeiten an der Hochspannungsleitung einen Unfall zuzog, bei dem er schwere Verbrennungen am Rücken, Händen, Füßen und an der Brust davontrug. 3½ Monate nach dem Unfall bemerkte er auf der Rückseite

der Finger gelbe Flecken, die einen geringen Juckreiz verursachten. Allmählich bildeten sich dieselben Flecken auch an der Unterseite der Finger, an der Hand und am Rücken.

Befund: Gewicht 73 kg, Größe 172 cm, Habitus wie bei *Dystrophia adiposito genitalis*, Axelhaare fehlen vollkommen, Schambehaarung gering, schwacher Bartwuchs, Patient braucht sich nur alle 14 Tage zu rasieren. Die Haut des ganzen Körpers ist mit erbsen- bis zehnpfennigstückgroßen gelblich-roten Knoten bedeckt, die auf Druck nicht schmerzhaft und auf der Unterlage verschieblich sind (s. Abb. 13).



Abb. 13. Fall B. 37 Jahre alt (Tab. 12). Lipoidgicht (*Xanthoma tuberosum*) bei *Dystrophia adiposogenitalis*. (Nach BÜRGER, LANDERS, SCHRADER.)

Leber und Milz sind eben zu tasten. Der Urin ist eiweiß- und zuckerfrei und zeigt keine krankhaften Formbestandteile. Die Röntgenuntersuchung ergibt an den Knochen verspäteten Epiphysenschluß und eine krankhaft veränderte Sella. Kein Fundus lipaemicus. Blutbefund: 2,2 Mill. Erythrocyten, 76% Hämoglobin, 6200 Leukocyten, 65% Segmentkernige, 29% Lymphocyten, 1% Eosinophile, 2% Stabkernige, 3% Monocyten.

Tabelle 12. Abfall der Blutlipotide bei Xanthomatose unter diätetischer Behandlung. Fall B.

Datum	Petrolätherlösliches Gesamtfett in g	Gesamtcholesterin in g	Freies Cholesterin in g	Phosphatide in g
12. 10. 35	45,05	6,55	3,28	6,066
23. 10. 35	22,93	3,07	1,89	—
11. 2. 36	14,00	3,07	1,38	—
16. 4. 36	15,34	—	1,49	—
24. 4. 36	11,23	2,24	1,13	—

Für meine Auffassung, daß es sich bei der Lipoidgicht um primäre Stoffwechselstörungen handelt, spricht die Tatsache, daß durch eine *fett- und sterin-arme Kost eine beträchtliche Verminderung* der Blutlipotide erzwungen werden kann: Als Beispiel für diesen Vorgang möge nebenstehende Beobachtung (Tabelle 12) dienen. Gleichzeitig mit dem Abfall der Blutlipotide verschwinden in vielen Fällen die cutanen Erscheinungen der Lipoidgicht fast vollkommen. Ich glaube daher, daß es sich bei dieser Gruppe um endogene Regulationsstörungen des Lipoidstoffwechsels handelt. Ob eine vermehrte Bildung, ein verminderter Abbau oder eine gehemmte Ausscheidung der Lipotide die erste Ursache des Symptomenkomplexes der Lipoidgicht darstellt, ist bis heute nicht geklärt.

V. Psoriasis.

Zur Gruppe der cutanen Xanthomatosen möchte ich nach jahrelangen gemeinsamen Untersuchungen mit GRÜTZ auch die *Psoriasis* rechnen. GRÜTZ war bei allen untersuchten Xanthomatosen das regelmäßige Eindringen von Lipoiden in die Epidermis aufgefallen. Die systematische Weiterverfolgung dieser Beobachtungen führte bei günstig gelagerten Psoriasisfällen zum Nachweis des Einströmens von Lipoidsubstanzen vom Capillarsystem der Cutis aus in die Epidermis hinein und ihre Aufspeicherung in der psoriatischen Schuppenmassen, deren Lipoidreichtum seit langem bekannt ist. Wenn auch das quantitative Ausmaß der Lipoidausscheidungen im Capillarsystem der Haut bei Psoriatikern in der Regel bei weitem nicht an die bei den Xanthomatosen beobachtete Intensität heranreicht, so ließ sich doch durch Analysen des Serums und durch Belastungsversuche mit Öl und Cholesterin wahrscheinlich machen, daß auch der Psoriasis eine Lipoidstoffwechselstörung zugrunde liegt. Es ergab sich bei der Belastung mit 100 g Olivenöl und 5 g Cholesterin bei Gesunden und Psoriatikern folgendes (Tab. 13):

Tabelle 13. Prozentische Steigerung des Gesamtserumfettes nach Belastung mit 100 g Olivenöl und 5 g Cholesterin bei Gesunden und Psoriatikern.

Material	Anzahl der Fälle	Ausgangswert g-% ₀₀	Steigerung		
			nach 4 St. %	nach 8 St. %	nach 24 St. %
Gesamtfett					
Gesunde:					
Alter im Mittel 38,5 Jahre	23	5,73	+ 35	+ 24	+ 6
Psoriatiker:					
Alter im Mittel 30 Jahre	19	7,67	+ 19	+ 4	- 4
Gesamtcholesterin					
Gesunde:					
Alter im Mittel 38,5 Jahre	13	1,38	+ 53	+ 39	+ 9
Psoriatiker:					
Alter im Mittel 30 Jahre	19	2,14	+ 18	+ 16	+ 0,6

Von insgesamt 119 Serumnüchternanalysen von Psoriatikern, welche sich auf Gesamtfett, freies und verestertes Cholesterin und Phosphatide beziehen, fanden sich in 45 % der Fälle Cholesterinwerte weit über 2 g-%₀₀. Für stoffwechselfgesunde, nüchterne Menschen liegt bei gravimetrischer Bestimmung mit Hilfe des Digitoninverfahrens der obere Grenzwert bei 2 g-%₀₀. Wir haben, da von SCHAAF und OBTULOWIEZ mit Hilfe des nephelometrischen Verfahrens keine Unterschiede zwischen Psoriatikern und Nichtpsoriatikern festgestellt werden konnten, noch einen anderen Weg beschritten. Es wurde das Mischserum von 12 unbehandelten Psoriatikern mit dem Mischserum von 123 Stoffwechselfgesunden verglichen:

Tabelle 14.

	Gesamtfett g-% ₀₀	Gesamtcholesterin g-% ₀₀	Restunverseifbares „UX“ g-% ₀₀
Gesunde (123) 1073 ccm Serum	5,37	1,64	1,04
1 Psoriatiker (12) 445 ccm Serum	7,87	2,19	3,37
3 Psoriatiker (2) 122 ccm Serum	7,49	1,98	3,14

Mein chemischer Mitarbeiter Dr. BLANKENBURG untersuchte das so gewonnene Material auf Gesamtfett, Cholesterin und unverseifbare Substanzen. Dabei

zeigte sich, daß die Werte für die unverseifbaren Substanzen höher liegen als bei Gesunden. Erst neuere Bemühungen haben es uns möglich gemacht, neben dem Cholesterin unverseifbare Restsubstanzen im Serum nachzuweisen, deren chemische Charakterisierung noch aussteht. Schon CUENI hat bei Psoriasis für das Gesamtunverseifbare höhere Werte als in der Norm gefunden. Es ist möglich, daß diese im einzelnen noch unbekanntes unverseifbaren Substanzen bei dem differenten Ausfall der Untersuchungen der verschiedenen Autoren eine nicht unerhebliche Rolle spielen. Einen gewissen Anhalt dafür, daß solche noch unbekanntes unverseifbaren Substanzen in der Pathogenese der Psoriasis eine Rolle spielen, haben die Untersuchungen von BLANKENBURG ergeben, welcher in dem Fett von Psoriasissschuppen nicht unbedeutliche Mengen von Eikosyl und Cetylalkohol nachweisen und identifizieren konnte. In geringer Menge kommen diese Substanzen, wie WILLFANG in meinem Leipziger Laboratorium nachwies, auch in der normalen Haut vor. Genauere quantitative Angaben können wir noch nicht machen. Den verschiedenen Gehalt an unverseifbaren Substanzen in den Schuppen von Scharlach- und Psoriasissschuppen zeigt folgende Tabelle 15. Die Psoriasissschuppen sind fast doppelt so reich an unverseifbaren Restsubstanzen wie die Scharlachschnuppen. Damit hängt es vielleicht zusammen, daß auch das Blut des Psoriasissschuppen an unverseifbaren Substanzen reicher ist als das Blut normaler.

Tabelle 15.

	Gesamt- lipoide	Gesamt- cholesterin	Ester- cholesterin	Freies Cholesterin	Unverseifbare Rest- substanzen
Bei Psoriasissschuppen .	21,15	0,99	0,11	0,88	4,90
Bei Scharlachschnuppen .	12,66	2,36	0,46	1,90	2,77

Bezüglich der von uns in den letzten Jahren durchgeführten Öl- und Belastungsproben bei Psoriasis möchte ich gegenüber SCHAAF und OBTULOWIEZ betonen, daß der Ausfall dieser Regulationsproben, wie ich am Beispiel der Lipoidgicht zeigen konnte, abhängig ist von der vorausgegangenen Ernährung. Sind die Depots des Körpers mit Fett und Lipoiden gefüllt, so ist die Aufnahme von Fett, Cholesterin und anderen Lipoiden verzögert und im Bilanzversuch zeigt sich eine schlechtere Ausnutzung. Nach vorausgegangener fettarmer Ernährung aber geht die Aufnahme des Fettes und der Lipoiden ins Blut schneller vor sich und der Belastungsversuch fällt dementsprechend anders aus.

Zusammenfassend läßt sich also sagen: 1. Die Schuppen der Psoriatiker sind reicher an Lipoiden, speziell unverseifbaren Substanzen als die Hautschuppen anderer Proviens. 2. Das Nüchternserum der Psoriatiker ist reicher an Gesamtfett, Gesamtsterinen und restunverseifbaren Substanzen als das unter gleichen Bedingungen bearbeitete Nüchternserum gesunder Menschen. 3. Die Belastungsproben mit Öl und Cholesterin fallen bei Psoriatikern anders aus als bei Gesunden, und zwar zeigen die Gesunden einen höheren Anstieg der Blutlipoide als die Psoriatiker. Die alimentäre Hyperglykämie und Hypercholesterinämie sind in ihrem Ausmaß einerseits von der Geschwindigkeit der Zucker- bzw. Lipoidresorption andererseits von der Schnelligkeit des Abtransportes des Zuckers und der Lipoiden aus dem Blute abhängig. Wie der Diabetiker auf ein höheres Blutzuckerniveau eingestellt ist, so ist der Psoriatiker auf ein höheres Sterinniveau eingestellt. Trotz eines schnelleren Abtransportes der Lipoiden in die Haut hält der Psoriatiker, solange er diätetisch nicht beeinflußt ist, an dieser höheren Einstellung der Blutlipoide fest.

Die mit GRÜTZ gemeinsam durchgeführten Untersuchungen lassen uns aber an der Meinung festhalten, daß die Psoriasis auf einer Lipoidstoffwechselstörung beruht, bei der es zu einer deutlichen vom Capillarsystem ausgehenden entzündlichen Reaktion des Bindegewebes und zur Lipoidanreicherung in der Epidermis in Gestalt der psoriatischen Schuppenauflagerungen kommt. Man kann mit GRÜTZ in der Psoriasis einen besonderen Typ einer „epidermalen Lipoidose“ erblicken. Ob es sich bei den psoriatischen Entzündungsherden um die Reaktion auf ein im Überschuß an die Epidermis herangeführtes Lipoidgemisch handelt, das quantitativ anders zusammengesetzt ist in der Norm oder um ein solches von qualitativ anderer also pathologischer Beschaffenheit handelt, ist nicht geklärt.

Entscheidend für unsere Auffassung scheint mir aber der Erfolg ihrer therapeutischen Konsequenzen. Schon in den letzten Jahren des Krieges 1914—1918 und auch in dem gegenwärtigen Kriege hat man die Beobachtung gemacht, daß die psoriatischen Manifestationen an der Haut infolge der fettarmen Ernährung bedeutend im Rückgang begriffen sind.

GRÜTZ hat bei 329 Psoriatikern den Erfolg der fettarmen Diätbehandlung geprüft. Von diesen Kranken zeigten 86% Besserung der Psoriasis, nur 14% blieben offenbar unbeeinflusst.

Tabelle 16. Kontrollierte fettarme Diätbehandlung von 329 Psoriatikern (nach GRÜTZ).

Ergab bei	Geheilte		Gebesserte		Ungeheilte	
	Fälle	%	Fälle	%	Fälle	%
Strenger ¹ Diät ohne äußere Behandlung . . .	46	13,99	103	31,31	5	1,52
Strenger Diät und Salbenbehandlung	—	—	4	1,22	—	—
Milder ¹ Diät ohne äußere Behandlung	15	4,56	99	30,09	32	9,79
Milder Diät und Salbenbehandlung	2	0,61	14	4,26	9	2,74
	63	19,16	220	66,88	46	14,05

¹ Unter „strenger“ Diät ist eine Fettzufuhr von täglich höchstens 20 g Fett (einschließlich des zur Speisenerbeitung verwandten Fettes) zu verstehen; unter „milder“ Diät eine diese Fettmenge mehr oder minder überschreitende Fettzufuhr.

Naturgemäß bedeutet die glückliche Behandlung der Psoriasis keine Heilung des Leidens. Jeder schwere Diätfehler kann mit einem Neuaufflammen der Hauterscheinungen beantwortet werden. Genau so wie eine Durchbrechung des Nahrungsregimes beim Diabetiker zur Verschlechterung der Stoffwechsellage führt. Im großen gesehen hat aber das von GRÜTZ und mir eingeführte fettarme Nahrungsregim einen großen Teil der Psoriatiker von ihrem quälenden Leiden befreit.

VI. Primäre essentielle Xanthomatosen mit vorwiegend visceraler Lokalisation.

Nach den vorliegenden experimentellen Erfahrungen über Cholesterinsteatose bei Kaninchen liegt es nahe daran zu denken, daß, wenn es bei einer Dauerhyperlipidämie des Blutes überhaupt zu Xanthomatose der Haut und Schleimhäute kommt, in mehr oder weniger hohem Grade auch die inneren Organe, speziell das retikuloendotheliale System an diesen sog. Speichervorgängen beteiligt sind. Unter diesem Gesichtspunkt erscheint es verständlich, daß bei geschärfter Aufmerksamkeit immer mehr Fälle mit Störungen des Lipoidstoffwechsels gefunden werden, welche einerseits im Zeichen einer

allgemeinen sog. Hautxanthomatose erkennen lassen, andererseits — wenn auch nicht in allen Stadien der Krankheit — klinisch die Mitbeteiligung innerer Organe besonders der Milz verraten. Wir haben solche primären essentiellen Xanthomatosen mit gleichzeitiger *Hepatosplenomegalie* beobachtet. Weiterhin sind *Xanthomatosen* mit vorwiegend *laryngealer* und *pulmonaler* Lokalisation und schließlich solche mit vorwiegender Beteiligung des *Endokards* und der *großen Gefäße* beobachtet worden, bei denen die Zusammensetzung des Blutes auf eine Störung des Lipoidstoffwechsels unmittelbar hinweist.

Hepatosplenomegale Lipoidosen.

Eine erste Gruppe dieser Xanthomatosen mit visceraler Beteiligung habe ich mit GRÜTZ als *hepatosplenomegale Lipoidose* beschrieben. Die wesentlichen Merkmale dieser Erkrankung sind Dauerhyperlipidämie, Leber- und Milzvergrößerung, Heiserkeit und tumorartige Haut- und Schleimhautveränderungen. Als Beispiel für einen derartigen Symptomenkomplex gebe ich die Blutanalysen eines 12jährigen Knaben gleichzeitig mit dem Ausfall der Belastungsprobe mit 50 g Olivenöl und 2,5 g Cholesterin (Tab. 17). Vgl. Abb. 14 u. 15.

Tabelle 17. Splenomegale Lipoidose. Cholesterin-Fettbelastungsversuche.
Fall E. B. [Nach BÜRGER und GRÜTZ: Arch. f. Dermat. 166, 542 (1932).]
Belastung: 50 g Olivenöl + 2,5 g Cholesterin.

Gesamtfett	1000 ccm Serum enthalten g				100 g Serumfett enthalten				
	Gesamt-Cholesterin g	Freies Cholesterin g	Ver- estert g	Phos- phatide als Leci- thin g	Gesamt-Cholesterin g	Freies Cholesterin g	Ver- estert g	Ver- estert %	Phos- phatide als Leci- thin g
28. 2. 31									
1. 94,76	6,86	3,10	3,76	17,40	7,239	3,271	3,968	54,81	18,376
2. 62,32	3,63	3,24	0,39	3,68	5,824	5,199	0,625	10,73	5,914
3. 70,46	2,85	2,45	0,40	28,10	4,045	3,477	0,568	14,04	39,878
4. 55,74	4,65	2,98	1,67	17,11	8,342	5,346	2,996	35,91	30,71
21. 8. 31									
1. 43,24	3,729	1,757	1,972	23,809	8,624	4,063	4,561	52,89	55,06
2. 51,80	2,839	1,560	1,279	13,234	5,481	3,011	2,470	45,07	25,55
3. 65,80	3,807	2,095	1,712	19,079	5,786	3,184	2,602	44,97	28,99
4. 80,22	5,261	2,941	2,320	24,839	6,558	3,666	2,892	44,10	30,26
11. 12. 31									
1. 22,02	1,724	1,604	0,120	3,074	7,829	7,284	0,545	6,961	13,96
2. 23,28	2,014	1,434	0,580	4,100	8,651	6,160	2,491	28,79	17,61
3. 30,50	2,004	1,674	0,330	3,040	6,571	5,488	1,083	16,48	9,967
4. 26,28	2,280	1,420	0,860	2,772	8,676	5,403	3,273	37,73	10,54
10. 3. 32									
1. 27,10	1,820	1,240	0,580	6,755	6,716	4,576	2,140	31,86	24,92
2. 27,42	2,287	1,362	0,925	4,03	8,341	4,967	3,374	40,45	16,50
3. 35,52	2,662	1,317	1,345	4,28	7,494	3,708	3,786	50,52	12,05
4. 36,70	3,430	1,505	1,925	9,205	9,346	4,100	5,246	70,66	25,08

Die mitgeteilten Zahlen lassen zweierlei erkennen: 1. Sind die Gesamtlipide im Laufe einer 1jährigen fettarmen Ernährung erheblich abgesunken. Das Gesamtfett z. B. von 94 g-⁰/₁₀₀ auf 27 g-⁰/₁₀₀, das Gesamtcholesterin von 6,82 g-⁰/₁₀₀ auf 1,82 g-⁰/₁₀₀ und die Phosphatide von 17,4 auf 6,7 g-⁰/₁₀₀. Die Abnahme der Blutlipide geht der klinischen Besserung parallel. Leber- und Milzgröße sind auf die Norm zurückgegangen. Gleichzeitig sind die Hauterscheinungen bis auf kleine Narben und Pigmentierungen praktisch verschwunden. 2. Zeigen die

zu verschiedenen Seiten durchgeführten Belastungsversuche in überzeugender Weise eine schwere Dysregulation des gesamten Lipoidhaushaltes. Gleich der erste am 28. 2. 31 durchgeführte Versuch hatte ein vollkommen unerwartetes Resultat. Der Öl-Cholesterintrunk hat hier zu denen von uns geprüften Zeiten nach 4, 8 und 24 Stunden keine Zu- sondern eine erhebliche Abnahme des Gesamtfettes zur Folge. Gleichzeitig nehmen die Werte für das Gesamtcholesterin ab, während die aus dem Extraktphosphor als Lecithin berechneten Phosphatide



Abb. 14. Tumorartige Lipoidstränge in der Ellenbogengegend bei hepatosplenomegaler Lipoidose nach BÜRGER-GRÜTZ.

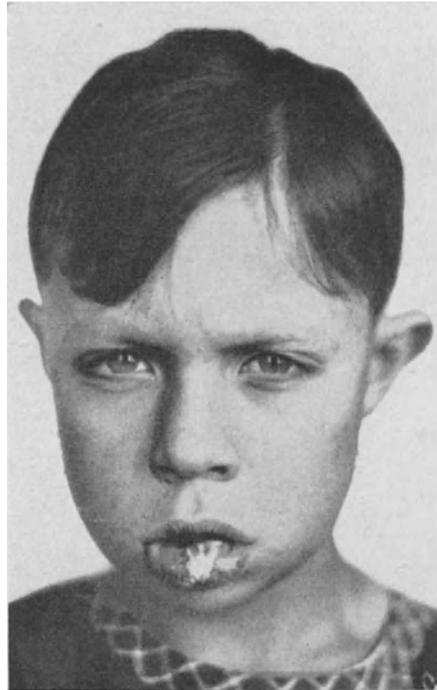


Abb. 15. Lipidotische Schwellungen der Unterlippe bei splenomegaler Lipoidose nach BÜRGER-GRÜTZ.

nach anfänglicher Abnahme eine erhebliche Zunahme erfahren. Diese Beobachtung der Abnahme der Gesamtlipide nach Öl-Cholesterinbelastung steht nicht vereinzelt da. SCHAAF hat bei einem Fall von SCHÜLLER-CHRISTIANSCHER Krankheit mit Lidxanthom und Diabetes insipidus gleichfalls nach Öl-Cholesterinbelastung eine Verminderung des Gesamtextraktes mit gleichzeitiger Zunahme der Phosphatide beobachtet. Wir müssen ebenso wie SCHAAF für unser Beispiel einer splenomegalen Lipoidose eine Entmischung der Serumlipide durch den Öl-Cholesterinstoß annehmen, welcher offenbar den Anstoß gegeben hat zu einem Ausfallen von Lipiden aus dem bereits an diesen übersättigten Serum. Die auf diese Weise aus dem zirkulierenden Blute abgeschiedenen Lipide werden mit hoher Wahrscheinlichkeit von den Uferzellen der Capillaren zunächst abgefangen, um dann in die Gewebe weitergegeben zu werden.

Der gestörte Lipidregulationsmechanismus kann erst durch einen solchen Belastungsversuch aufgedeckt werden, seine generelle Bedeutung für das tiefere Eindringen in die Störungen des Lipoidmechanismus scheint mir heute schon erwiesen.

VII. Primäre Xanthomatosen mit vorwiegender Beteiligung des Endokards und der großen Gefäße.

ARNING berichtete im Jahre 1910 von einem familiären Vorkommen von Xanthomatosis in einer mecklenburgischen Familie: Mutter und 5 von 9 Geschwistern waren xanthomatös erkrankt. Von den Kindern starben 3 im Alter von 16, 21 und 26 Jahren mitten aus voller Gesundheit heraus, davon 2 durch Herzschlag beim Tanzen. Eine 13jährige Tochter litt an einem organischen Herzfehler, ebenso eine 24jährige Patientin, die große Xanthomtumoren an den Ellenbogen und Kniegelenken aufwies und ihrem Herzfehler erlag. ARNING führte die Herzerkrankung auf Xanthombildungen in dem fibrösen Apparat der Herzklappenzipfel zurück. LEHZEN und KNAUSS beschrieben 1889 den Fall eines 11jährigen Mädchens mit allgemeiner Xanthomatose und Mitralinsuffizienz, bei welchem LEUBE 2 Jahre vorher die Diagnose „Xanthoma endocardii“ gestellt hatte. Das Kind starb aus voller Gesundheit heraus innerhalb 24 Stunden unter Atemnot und Lungenödem. Die Sektion deckte schwerste xanthomatöse Veränderungen an der Aorta und besonders um und in den Coronarien auf. CRANSTONE-LOWE beschrieb 1910 einen Fall von familiärer Xanthomatosis mit plötzlichem letalen Ausgang. Die Sektion stellte als Todesursache den Abriß xanthomatös entarteter Herzklappen fest. Vermutungsweise sprechen POENSGEN, BURNS, HUFSCHEIDT und NESSMANN von xanthomatösen Herz- und Gefäßveränderungen. Auf dem Internistenkongreß 1934 demonstrierte HESS Herz und Aorta einer 19jährigen Gymnasiastin. Das bis dahin stets kerngesunde Mädchen erkrankt plötzlich 2 Stunden nach dem Abendessen mit hochgradiger Atemnot und kurzer Bewußtlosigkeit. Sie wird unter dem Bilde schwerster akuter Herzinsuffizienz sofort in ein Krankenhaus aufgenommen. Hier werden zahlreiche, fast symmetrisch angeordnete, xanthomatöse Tumoren an beiden Ellenbogen, Händen und Achillessehne und an den inneren und äußeren Augenwinkeln festgestellt. Die Veränderungen sollen sich seit dem 7. Lebensjahr unter dem Bilde des Xanthoma planum, papulosum, tuberosum und tumoriforme entwickelt haben. Es wird auf Grund dieses Befundes die Diagnose auf xanthomatöse Gefäßveränderungen der Aorta gestellt. 26 Stunden nach der Krankenhausaufnahme trat der Tod ein. Die Diagnose wird durch die Autopsie bestätigt.

VIII. Xanthomatosen mit vorwiegend cerebraler Beteiligung.

Zum Schluß meiner Ausführungen möchte ich noch auf eine cerebrale Form der Xanthomatosen hinweisen, auf welche in neuester Zeit von BOGAERT, SCHERER und EPSTEIN in einer ausführlichen Monographie hingewiesen wurde.

In dieser Abhandlung werden die Krankengeschichten zweier Verwandter (Cousin und Cousine) mitgeteilt, die in ihrem Symptomenbild und ihrem Verlauf viel Ähnlichkeit miteinander haben. Bei beiden bestand ein doppelseitiger juveniler Katarakt, der in einem Fall von radiärem, im anderen von zonulärem Charakter war. Ferner bestanden bei beiden Personen doppelseitige Xanthelasma an den Lidern. Bei dem Manne waren an den Unterschenkeln innerhalb der Achillessehnen symmetrisch gelegene Tumoren vorhanden. Ein solcher Tumor, der eine Ausdehnung von fast halber Unterschenkellänge aufwies, konnte sehr gut röntgenologisch dargestellt werden. Bei der chemischen Untersuchung nach Exstirpation wurden in 100 g Trockensubstanz nach der Digitoninmethode (WINDAUS) allein 16,21 g Cholesterin nachgewiesen. Die Autoren bezeichnen diese Tumoren in Analogie zu den Gichttophi als Cholesterintophi,

um damit gleichzeitig das Wesen der Krankheit, eine Lipoidstoffwechselstörung, zum Ausdruck zu bringen. Der mehrfach untersuchte Cholesteringehalt im Blute des Mannes zeigte Werte, die zwischen 160—190 mg lagen, im Blute der Patientin wurde ein solcher von 202 mg gefunden. Außerdem bestanden bei beiden Störungen von seiten der *Hirnfunktion*. In einem Falle war eine Imbezillität mit gelegentlichen Selbstmordgedanken vorhanden, im anderen gleichfalls debile Züge mit paranoiden Ideen. Endlich ließen sich in jedem Falle schwer neurologische Störungen nachweisen. Der männliche Patient bot ein neurologisches Bild, das an eine amyotropische Lateralsklerose erinnerte, daneben aber ein pseudobulbäres Syndrom aufwies; Muskelatrophien unregelmäßig an allen vier Extremitäten, doppelseitiger Babinski und Fußklonus, keine fibrillären Zuckungen. Ferner rhythmische myoklonische Zuckungen des Gaumensegels und zuweilen auch der Kinnmuskulatur sowie Sensibilitätsstörungen an den unteren Extremitäten. Bei der Frau bestand gleichfalls eine Reihe neurologischer Symptome, die sich nicht ohne weiteres in die üblichen Krankheitsgruppen einreihen ließen. Doppelseitige Pyramidenzeichen, keine Muskelatrophien, keine Kleinhirnstörungen. Bauchhautreflexe waren vorhanden. Nystagmus fehlte. Eine multiple Sklerose konnte somit ausgeschlossen werden. Zeitweise wurde an eine progressive spastische Paraplegie gedacht. Der Krankheitsverlauf erstreckte sich bei beiden Leuten über viele Jahre. Der männliche Patient starb und konnte genau histologisch untersucht werden. Das klinische Bild, die chemische Untersuchung der Tumoren sowie die makroskopische und histologische Untersuchung wird ausführlich von den Autoren dargelegt. Dabei ergibt sich, daß das Krankheitsbild als eine besondere cerebrale Form einer Lipoid-(Cholesterin-) Stoffwechselstörung angesprochen werden muß. So konnten z. B. im Hinterstrang des oberen Halsmarks *Cholesterinnadeln* direkt histologisch gesehen und auch polarimetrisch nachgewiesen werden. Durch derartige Herde erklären sich die neurologischen Symptome. Vielleicht liegen in diesem Krankheitsbilde Übergänge zur NIEMANN-PICKSchen Erkrankung vor.

Anhang.

HURLERSche Erkrankung.

(Dysostosis multiplex = Gargoylisme = dysostotische Idiotie.)

1919 wurde von GERTRUD HURLER eine eigenartige Wachstumsstörung bei 2 Kindern beschrieben, die sie Dysostosis multiplex nannte. Die Angelsachsen Gargoylismen, in der französischen Sprache bezeichnet *gargouille* eine steinerne Traufröhre mit Fratzens Gesicht, also eine Art Wasserspeier (Abb. 16 u. 17). Die Kranken sind ausgezeichnet durch einen affenartigen plumpen Gesichtsausdruck, mit flach eingezogenem Nasenrücken (Abb. 18) und häufig zu großer Zunge. Es bestehen diffuse Hornhauttrübungen. Die Gelenke besonders die Ellenbogen- und Fingergelenke, können nicht gestreckt werden, die Hände sind tatzenförmig. Es besteht eine fixierte Kyphose am Übergang der Brust zur Lendenwirbelsäule. Ferner findet sich eine Hepatosplenomegalie, der Bauch ist zu groß, es zeigt sich eine Neigung zur Hernienbildung. Es besteht eine Imbezillität, die häufig mit Taubheit verbunden ist. Die im Röntgenbilde besonders hervortretenden Skeletveränderungen sind folgende: Vorzeitige Verknöcherung der Lambdanaht, langgestreckte Sella turcica, Verbildung der Wirbelkörper, Krümmung des Radius, Zuckerhutform der Phalangen und Metacarpalia bei normaler Knochenkernentwicklung. E. HÄSSLER hat 1941 40 einschlägige Fälle aus der Literatur zusammengestellt und ihnen 2 eigene Beobachtungen zugefügt, von denen ich eine hier abbilde.



Abb. 16. HURLERSche Erkrankung. Wasserspeiergesicht (Fall HÄSSLER). 2 Jahre 10 Monate alter Knabe.

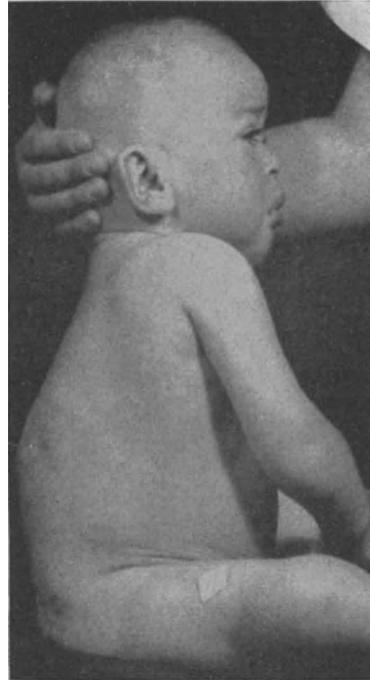


Abb. 17. Wasserspeiergesicht (Seitenansicht). 2 Jahre 10 Monate alter Knabe (Fall HÄSSLER).

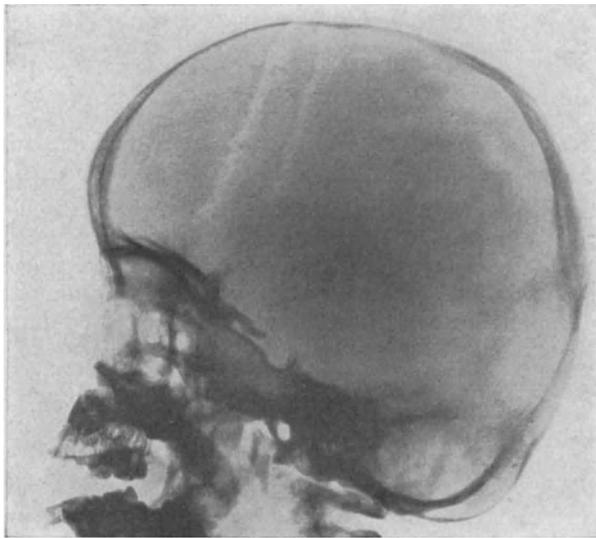


Abb. 18. HURLERSche Erkrankung. Prämatüre Synostose der Lambdanaht, abgeflachte Sella. 2 Jahre 10 Monate alter Knabe (Fall HÄSSLER).

Die Schädelabbildung des 2 Jahre 10 Monate alten Knaben zeigt eine prämatüre Synostose der Lambdanaht. Die Kreuznaht klapft, die Sella ist

weit auseinandergezogen, die Proc. clin. ant. sind stark nach hinten gezogen und verlaufen fast parallel zur Unterfläche des Türkensattels. Die Wirbelsäulenaufnahme (Abb. 19) zeigt abgeplattete und verunstaltete Wirbelkörper. Am Becken fällt das kleine Hüftbein mit sehr abgeflachter Pfanne auf, Sitzbein und Schambein sind verschmälert mit noch weit klaffendem Spalt zwischen beiden. Die Unterarmknochen (Abb. 20) zeigen einen stark verkrümmten Radius und an den Epiphysenenden spornartige Ausziehungen. Die Phalangen (Abb. 21) zeigen die von ULLRICH zuerst



Abb. 19. HURLERSche Erkrankung. Abgeplattete und verunstaltete Wirbelkörper. 2 Jahre 10 Monate alter Knabe (Fall HÄSSLER).



Abb. 20. HURLERSche Erkrankung. Unterarmknochen verkrümmter Radius, spornartig ausgezogene Epiphysenenden. 2 Jahre 10 Monate alter Knabe (Fall HÄSSLER).

beschriebenen Zuckerhutformen. Ein Knochenspan aus dem rechten Radius wurde von M. B. SCHMIDT in Würzburg untersucht, der weder im Knochengewebe noch im Markgewebe wesentliche Abweichungen von der Norm fand.

Die Ätiologie der HURLERSchen Erkrankung ist unbekannt. Es handelt sich um ein angeborenes endogenes Leiden, das offenbar recessiv erblich ist. Unter 31 Beobachtungen der Literatur finden sich 5 Geschwisterpaare. Die Obduktionsergebnisse, besonders die von KRESSLER und AEGERTER, zeigten im Gehirn Veränderungen, die der amarautischen Idiotie entsprechen. Die Autoren fanden in Leber, Milz, Lymphknoten, Herzmuskulatur und Hypophysenvorderlappen Infiltrate, welche den Befunden bei amarautischer Idiotie entsprechen.

Auch die übrigen in der Literatur vorliegenden Sektionsergebnisse hatten das gleiche Resultat. Diese Befunde haben den Anlaß gegeben, die Dysostosis



Abb. 21. HURLERSche Erkrankung. Zuckerhutförmige Phalangen. 2 Jahre 10 Monate alter Knabe (Fall HÄSSLER).



Abb. 22. HURLERSche Erkrankung. Kleines Hüftbein mit abgeflachter Pfanne. 2 Jahre 10 Monate alter Knabe (Fall HÄSSLER).

multiplex den Lipoidosen zuzurechnen. Eine chemische Begründung für diese Auffassung liegt meines Wissens bisher nicht vor. Die Blutlipide waren in dem HÄSSLERSchen hier abgebildeten Fall normal.

Literatur zu: „Lipoidosen“.

Einleitung.

BÜRGER: (1) Verh. Ges. Verdgs.- u. Stoffw.krkh. 14. Tagg 1939, 88. — (2) Klinik der Lipoidosen. Neue deutsche Klinik, Erg.-Bd. 2. 1934. — (3) Fette und Lipide des Blutes. Handbuch der allgemeinen Hämatologie. Berlin-Wien: Urban & Schwarzenberg 1933. — BÜRGER u. BEUMER: Sphingomyelie. Biochem. Z. 56, 446 (1913). — BÜRGER u. PLÖTNER: Restunverseifbares. Dtsch. Z. Verdgs.- u. Stoffw.krkh. 1, 225 (1939). — BUTENANDT: 1. Kongr.ber. 16. internat. Physiol. Kongr. 1938, 31.

KLENK: (1) Lipoidosen. Physiol.-chem. Ref. Verh. Ges. Verdgs.- u. Stoffw.krkh., Stuttgart, 14. Tagg 1938, 8. — (2) Über die Ganglioside. Hoppe-Seylers Z. 273, 76 (1942).

LENZEN: Inaug.-Diss. Bonn 1937. — LETTERER: Verh. Ges. Verdgs.- u. Stoffw.krkh., 14. Tagg, 1938, 14.

SCHMITZ u. KOCH: Biochem. Z. 223, 257 (1930). — SCHRADER: Beiträge zur Regulation des Fett- und Lipidstoffwechsels. Erg. inn. Med. 62, 743 (1942).

WACKER: Hoppe-Seylers Z. 78, 349 (1912). — WESSEL: Inaug.-Diss. Freiburg 1935.

I. Morbus Gaucher.

ANTONOW: Frankf. Z. Path. 41 (1931). — ATKINSON: Brit. J. Childr. Dis. 35 (1939). — BEUMER-FASOLD: Z. exper. Med. 90, H. 5/6 (1933). — BIELSCHOWSKY: J. Physiol. u. Neur. 36 (1928). — BLUMER: Klin. Wschr. 1928 I, 16, 19. — BONTA: Arch. Surg. 21 (1930). — BOVAIRD: Amer. J. med. Soc. 1900. — BRILL and MANDLEBAUM: Amer. J. Sci. 146, 864 (1913). — BÜRGER-LANDERS-SCHRADER: Z. klin. Med. 132, 594 (1937).

CASTRO DE, FREIRE: Arch. Méd. Enf. 13 (1934).

DAVIDSOHN: Arch. klin. Chir. 150 (1928).

EPFINGER: (1) Hepatolienische Erkrankungen. Berlin 1920. — (2) Enzyklopädie der klinischen Medizin 1920. — (3) Verh. dtsh. pathol. Ges. 31. Tagg 31 (1938). — EPSTEIN: Biochem. Z. 145, 398 (1924).

FAHR u. STAMM: Mschr. Kinderheilk. 26 (1923). — FISCHER, A. W.: Klin. Wschr. 1928 I.

GAUCHER: Thèse de Paris 1882.

HAMPERL: Virchows Arch. 271 (1929).

KEISMANN: Med. Klin. 1921 I. — KIMMELSTIEL u. LAAS: Beitr. path. Anat. 34 (1934). — KLENK: (1) Lipoidosen. Physiol.-chem. Ref. Verh. Ges. Verdgs.- u. Stoffw.krkh., Stuttgart, 14. Tagg 1938, 8. — (2) Verh. dtsh. pathol. Ges., 31. Tagg, 31 (1938). — (3) Hoppe-Seylers Z. 267 (1941). — KÖHNE: Beitr. path. Anat. 102 (1939).

LANGE, DE: Acta paediatr. (Stockh.) 27 (1940). — Jb. Kinderheilk. 152 (1939). — LETTERER: (1) Verh. dtsh. path. Ges. 31 (1938). — (2) Verh. Ges. Verdgs.- u. Stoffw.krkh., 14. Tagg, 14 (1938). — LIEB: (1) Hoppe-Seylers Z. 140, 305 (1924). — (2) Hoppe-Seylers Z. 170, 60 (1927). — (3) Hoppe-Seylers Z. 181, 208 (1929).

MERKLEN, WAITZ, WORTER: Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 49 (1933). — MEYER, R.: (1) Rev. franç. Pédiatr. 8 (1932). — (2) Pédiatr. Rev. 45 (1937).

OBERLING-WORINGER: Rev. franç. Pédiatr. 3 (1927).

PACK-SILVERSTONE: Amer. J. Surg. 41 (1938). — PRICK: (1) Erg. inn. Med. 29, 519 (1926). — (2) Med. Klin. 1929 I, 448. — (3) Die ossuäre Form des Morbus Gaucher. Jena: Gustav Fischer 1927.

REISS-KATO: Amer. J. Dis. Childr. 43 (1932).

SCHLAGENHAUFER: Virchows Arch. 187 (1907). — SCHWENKENBECHER: Z. klin. Med. 137, 693 (1940). — STEHLE: (1) Dtsch. Z. Verdgs.- u. Stoffw.krkh. 7, H. 3 (1943). — (2) Dtsch. Z. Verdgs.- u. Stoffw.krkh. 7, H. 4 (1943).

THANNHAUSER: Klin. Wschr. 1934 I. — TROPP: (1) Habil.schr. Würzburg 1935. — (2) Klin. Wschr. 1936 I.

ULLRICH: (1) Z. Kinderheilk. 55 (1933). — (2) Kinderärztl. Prax. 13 (1942).

WALZ: Hoppe-Seylers Z. 166, 210 (1927).

ZEHNDER: Dtsch. Z. Chir. 250 (1938).

II. NIEMANN-PICKsche Erkrankung.

BAUMANN: Klin. Wschr. 1935 II, 1743. — BEUMER u. GRUBER: Jb. Kinderheilk. 46 (1936). — BIELSCHOWSKY: J. Physiol. u. Neur. 36 (1928). — BLOOM u. KERN: Arch. int. Med. 39, 456 (1927). — BRAHN u. PRICK: Klin. Wschr. 1927 II, 2367.

EPSTEIN u. LORENZ: (1) Hoppe-Seylers Z. 190, 44 (1930). — (2) Hoppe Seylers Z. 192, 145 (1930).

FREUDENBERG: Z. Kinderheilk. 59, 313 (1937).

KLENK: Lipoidosen. Physiol.-chem. Ref. Verh. Ges. Verdgs.- u. Stoffw.krkh., Stuttgart, 14. Tagg 1938.

LETTERER: Verh. Ges. Verdgs.- u. Stoffw.krkh., 14. Tagg 1938, 14.

- MÜLLER, H.: Z. Kinderheilk. **59**, 476 (1938).
 NIEMANN: Jb. Kinderheilk. **1914**.
 PICK: Erg. inn. Med. **29**, 519 (1926).
 SCHIFF: Jb. Kinderheilk. **1926**.
 TEUNISSEN u. LORENZ: Hoppe-Seylers Z. **248**, 142 (1937).
 VANBOGAERT: Presse méd. **1937**, Nr 31 u. 37.

III. SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSche Erkrankung.

- ALBERTI: Radiol. med. **11**, 517 (1924). — ATKINSON: (1) Z. Kinderheilk. **46**, 401 (1928). — (2) SCHÜLLER-CHRISTIAN's Disease. Brit. J. Childr. Dis. **34**, 28 (1937).
 BREHME: Z. Kinderheilk. **46**, 401 (1928). — BÜRGER: Die Klinik der Lipoidosen. Neue deutsche Klinik, Erg.-Bd. 2. 1934. — BÜRGER u. GRÜTZ: Psoriasis. Arch. f. Dermat. **166**, 542 (1932).
 CHIARI: (1) Erg. Path. **24**, 396 (1931). — (2) Virchows Arch. **288**, 527 (1933).
 EPSTEIN u. LORENZ: (1) Hoppe-Seylers Z. **190**, 44 (1930). — (2) Hoppe-Seylers Z. **192**, 145 (1930).
 FORSBERG: Trans. 5. Congr. scand. Neurologists. Stockholm, Acta psychiatr. (Københ.) **6**, 429 (1931). — FREEMANN-DAHL u. FORSBERG: Acta radiol. (Stockh.) **12**, 254 (1931).
 GERSTEL: Virchows Arch. **249**, 278 (1935). — GRIFFITH: Arch. of Pediatr. **39**, 297 (1922).
 HÄSSLER: Dtsch. Z. Verdgs.- u. Stoffw.krkh. **4**, 124 (1941). — HENSCHEN: Über CHRISTIANS Syndrom und dessen Beziehungen zur allgemeinen Xanthomatose. Acta paediatr. (Stockh.) **12** (1931). — HERZENBERG: Virchows Arch. **269**, 614 (1928). — HEYKEN: Inaug.-Diss. Bonn 1933. — HOCHSTETTER: Med. Klinik **1922 I**, 647. — HÖFER: Klin. Wschr. **1930 II**, 1302. — HURLER: Z. Kinderheilk. **24**, 220 (1919).
 JAENSCH: Klin. Mbl. Augenheilk. **92**, 158 (1934). — JUNIUS: (1) Zbl. Ophthalm. **25**, 82 (1931); — (2) Z. Augenheilk. **76**, 129 (1932).
 KARTAGENER u. FISCHER: Z. klin. Med. **119** (1932).
 LETTERER: Verh. Ges. Verdgs.- u. Stoffw.krkh., 14. Tagg **1938**, 14.
 MOREAU: La Dystose Hypophysaire. Arch. franco-belg. Chir. **1931**.
 PRINCHERLE: (1) Radiol. med. **18**, 507 (1931). — (2) Arch. ital. Pediatr. **1**, 1 (1932).
 ROWLAND: (1) Arch. int. Med. **42**, 611 (1928). — (2) Ann. int. Med. **2**, 1277 (1929).
 SCHULTZ, WERMETER u. PUHL: Virchows Arch. **252**, 519 (1924).
 TESCHENDORF: Die HAND-SCHÜLLER-CHRISTIANSche Krankheit. Erg. med. Strahlenforsch. **7** (1936).
 VEIT: Frankf. Z. Path. **28**, 1 (1922).
 WACKER u. HUECK: Münch. med. Wschr. **1913 II**. — WHEELER: Arch. of Ophthalm. **1931**. Sekt. v. HAUSMANN u. BROMBERG.

IV. Primäre essentielle Xanthomatosen.

- ARNING: Zit. nach BÜRGER: Die Klinik der Lipoidosen. Neue deutsche Klinik, Erg.-Bd. 2. 1934.
 BOGAERT, SCHERER et EPSTEIN: Une forme cérébrale de la Cholestérinose généralisée. Paris: Masson & Cie. 1937. — BÜRGER: Die Klinik der Lipoidosen. Neue deutsche Klinik, Erg.-Bd. II. 1934. — BÜRGER u. GRÜTZ: Psoriasis. Arch. f. Dermat. **166**, 542 (1932). — BÜRGER, LANDERS, SCHRADE: Z. klin. Med. **132**, 594 (1937).
 CRANSTONE-LOWE: Zit. nach BÜRGER: Klinik der Lipoidosen. Neue deutsche Klinik, Erg.-Bd. 2. 1934.
 GRÜTZ: Verh. Ges. Verdgs.- u. Stoffw.krkh., 14. Tagg **1938**, 81. — GRÜTZ u. BÜRGER: Psoriasis. Klin. Wschr. **1933 I**, 373.
 LEHZEN u. KNAUSS: Zit. nach BÜRGER: Klinik der Lipoidosen. Neue deutsche Klinik, Erg.-Bd. 2. 1934.
 SCHAAF: Zbl. Hautkrkh. **35**, 1 (1931).

HURLERSche Erkrankung.

- HÄSSLER: Dtsch. Z. Verdgs.- u. Stoffw.krkh. **4**, 124 (1941). — HURLER: Z. Kinderheilk. **24**, 220 (1919).
 KRESSLER and AEGERTER: J. of Pediatr. **12**, 579 (1938).
 ULLRICH: Z. Kinderheilk. **55**, 470 (1933).

Die Gicht.

Von

W. LÖFFLER und F. KOLLER

Zürich.

Mit 53 Abbildungen.

A. Umschreibung des Krankheitsbegriffes.

Die Gicht ist eine der am frühesten bekannten, in ihrem Wesen aber am wenigsten aufgeklärten großen Krankheiten.

Es handelt sich um ein *konstitutionelles, chronisches* Leiden des Gesamtorganismus, gekennzeichnet einerseits durch das *anfallsweise* Auftreten eigenartiger, scharf charakterisierter, schmerzhafter Gelenkerscheinungen, unter Bevorzugung distaler Gelenke, einhergehend mit der Ablagerung *harnsaurer Salze* in den befallenen Gelenken, deren Umgebung, in Knorpel, Fascien, dann vor allem im subcutanen Gewebe, in den Nieren, aber auch in anderen Organen. Die Gicht ist andererseits gekennzeichnet durch den früheren oder späteren Übergang in eine krankhafte *Dauer*veränderung der Gelenke selbst und deren Umgebung. Diesen Erscheinungen geht eine Störung im Chemismus des Organismus voran oder begleitet sie, eine Störung, die vor allem in einem abnormen *Nuclein- und Harnsäurestoffwechsel* zum Ausdruck kommt, und dessen greifbarstes Symptom die *Hyperurikämie* bildet.

Es ist unsicher, ob auch weitere Störungen *allgemeiner* Art und Störungen zahlreicher Organsysteme, die früher oder später sich einstellend, mehr oder minder stark hervortretend, nach Erscheinungsformen und Intensität wechselnd, *direkt* als gichtisch anzusprechen sind (sog. *viscerale Gicht*). Sie entbehren häufig eines charakteristischen Gepräges, sind daher von organischen und funktionellen Störungen anderer Ursache an diesen Organen schwer abgrenzbar und werden nur durch das gleichzeitige Bestehen oder das Vorausgehen der typischen Gichtanfälle oder durch ihr verhältnismäßig häufiges Vorkommen im Verlauf der Gicht als dieser Krankheit zugehörig angesprochen oder gedeutet.

Der *Gichtanfall* bedeutet ein derart typisches Krankheitsgeschehen, daß durch denselben allein das Leiden sehr früh als etwas durchaus Eigenartiges erkannt und beschrieben worden ist. Dadurch wurde die Gicht eine der frühest als solche erkannten Krankheitseinheiten.

Das Wesen der gichtischen Störung ist auch heute noch in vielen Teilen ungenügend abgeklärt. Daher stößt eine *scharfe* Begriffsbestimmung auf erhebliche Schwierigkeiten und bei unbefangener Betrachtung erkennt man, daß eine auch nur einigermaßen befriedigende *kurze* Umschreibung der Gicht zur Zeit noch kaum möglich ist. Es scheint uns auch heute noch richtig, die Problematik der Gicht schon am Anfang einer Darstellung dieser Krankheit hervorzuheben.

Gewisse Autoren sehen in der Gicht eine in Evolution begriffene Krankheit. Es ist möglich, daß die Gicht besonders in ihren leichteren Formen, aber auch in ihren chronischen Phasen im Lauf der Jahrhunderte gewisse Veränderungen

erlitten haben mag. Im ganzen stimmen aber *die typischen Fälle* auch heute noch mit den alten und ältesten Beschreibungen recht weitgehend überein, wobei die persönliche Ausdrucksweise berücksichtigt werden muß und das Temperament des Autors, durch welches das Leiden gesehen wird.

Stärker noch als bei anderen Krankheiten waren die Anschauungen über die Gicht ständigem Wechsel unterworfen und stärker als bei anderen Krankheiten spiegeln sich in der Lehre von der Gicht die allgemein-medizinischen Anschauungen der einzelnen Epochen wider. Dadurch wird die Geschichte der Gicht auch mehr als die vieler anderen Krankheiten zu einer Geschichte der medizinischen Fortschritte und ebenso der medizinischen Irrtümer.

B. Der Name.

Die deutsche Bezeichnung der Krankheit weicht von der Bezeichnung in den meisten anderen Sprachen wesentlich ab. Wissenschaftlich ist die Bezeichnung Gicht der echten sog. Arthritis *urica* vorbehalten. Im täglichen Sprachgebrauch wird sie aber von Laien vielerorts zur Bezeichnung chronischer Arthritis überhaupt verwendet, besonders zur Kennzeichnung von Endstadien. Da auch echte Gicht in ein chronisches Endstadium mit erheblichen Deformationen übergehen kann, war und ist auch heute noch die Auseinanderhaltung beider Krankheitsgruppen dem Laien in vielen Fällen nicht möglich.

Gicht, früher auch das „Gegicht“ wird von *jehen* = sagen, abgeleitet, und zwar im doppelten Sinn: einerseits wird damit eine Krankheit bezeichnet, die „besprochen“ wird, ähnlich, wie dies etwa in den bekannten *Merseburger* Zaubersprüchen geschieht, die sich u. a. gegen die Fußverrenkung der Pferde richtet, oder im *Lorscher Beinsegen*, oder in *Wiesen- und Hofsegen*, in *Burgsegen* und *Burgspruch*. In der Anwendung eines solchen Segens soll der Mangel *wirksamer* Heilmittel gegen die in Frage stehende Krankheit zum Ausdruck kommen. Dies trifft für die Gicht in damaliger Zeit ohne weiteres zu, sie hatte dies aber mit sehr vielen anderen Krankheiten gemeinsam.

P. LESSIAK leitet andererseits das Wort von „verjehen“, d. h. besprechen mit der Absicht des *Schadens- oder Bosheitszaubers* ab, führt den Ausdruck also auf die Annahme einer *Einhexung* (Anfallscharakter der Gicht!) zurück. Statt Gicht müßte man eher *Vergicht* sagen. Der Autor stützt sich dabei auf einen bei einer Naturärztin vernommenen und von ihm ins Schriftdeutsche übersetzten alten Heilsspruch:

„Das *Vergicht* und *Vermeinte*¹ gehn über die Heide,
Da begegnet ihnen die heilige Mutter Maria.
Da fragt die Mutter Maria das *Vergicht* und *Vermeinte*:
„*Vergicht* und *Vermeinte*, wo geht ihr hin?“
Sagt das *Vergicht* und *Vermeinte*: „Wir gehen zu dem und dem“².
Fragt die Mutter Maria: „Was tut ihr dort?“
Da sagt das *Vergicht* und *Vermeinte*: „Wir werden Fleisch reißen, Blut trinken und Bein brechen“

„*Verjehen*“ ist wie das Synonym „versprechen“ in *dem* Sinn zu nehmen, durch sprechen jemand Übel anzuzaubern, jemand behexen, und bedeutet zunächst *nicht* Übel bannen oder abwenden. Die Doppelbedeutung dieser Form weist aber eben wieder auf das Heilverfahren der Volksmedizin hin, das in dem homoeopathischen Grundsatz „*similia similibus curantur*“ gipfelt, d. h. *vergicht* muß also durch „*verjehen*“ wieder geheilt werden.

Krankheiten, für welche die Plötzlichkeit des Anfalles, begleitet von Krämpfen oder Lähmungserscheinungen charakteristisch ist oder lang dauerndes, schwerstes Siechtum, oder Schwellung, verbunden mit starker Rötung (all dies ohne wahrnehmbare äußere Veranlassung entstanden) sind es vor allem, die für magischen oder dämonischen Ursprung gehalten wurden.

F. G. WELCKER hebt hervor, daß die Beschwörung, das Besprechen, die Besingung, die Epoden bei primitiven Völkern überhaupt das allgemeinste Mittel zauberischer Art

¹ Das „*Vermeinte*“ ist der böse Blick, aber auch = Convulsionen!

² Hier wird der Name des Kranken eingesetzt.

zur Heilung von Wunden und Krankheiten und zu den verschiedensten anderen Wirkungen ist. Trotz der Schule von Salerno und ihrer Nachfolgerinnen, die nicht plötzlich der geistlichen Arznei durch Beschwörung ein Ende gemacht haben, erhält sich in der christlichen Welt diese Volksarznei viele Jahrhunderte hindurch.

Der Name Gicht für unsere Krankheit ist danach ein letzter Rest aus einer einst großen Gruppe von Krankheiten, die inzwischen von der Heilkunde aufgeteilt und umbenannt worden ist mit fast alleiniger Ausnahme eben der Gicht im Sinne der *Arthritis urica*.

EBSTEIN dagegen glaubte, daß das Wort auf die alt angelsächsische „ghida“ zurückzuführen sei, das Körperschmerz bedeutet.

Die Bezeichnung der *Arthritis urica* in den meisten anderen Sprachen wird vom lateinischen *gutta* = Tropfen abgeleitet: *goutte* (franz.), *gota* (ital.), *gota* (span.), *gout* (engl.). Damit soll, gemäß humoral-pathologischer Auffassung dieser Krankheit, eine Absonderung eigenartiger „Tropfen“ aus den Körperflüssigkeiten in die Gelenke angedeutet werden, was LESSIAK als gelehrte Volksethymologie ablehnt in der Auffassung, daß es sich um eine volkstümliche Bezeichnung handle, die von den Humoralpathologen ihrer Theorie gemäß ausgelegt wurde. Das „Tropfen fehlerhafter Säfte (in die Gelenke)“ erhält nach diesem Autor wohl erst unter dem Einfluß humoral-pathogenetischer Anschauungen einen gewissen Sinn und führte damit zu einer fehlerhaften Deutung des Krankheitsnamens.

PARACELSUS spricht vom „Zipperlein“, dabei vielleicht schon einem älteren Sprachgebrauch folgend.

Podagra soll aus der Jägersprache stammen und Fuchsfalle bedeuten (daraus dann *Chiragra*, *Gonagra* usw.).

Der Sammelname der *Arthritis* wird zuerst von GALEN gebraucht.

C. Zur Geschichte der Gicht.

Die wichtigsten Daten aus der älteren Geschichte der Gicht sind:

HIPPOKRATES beschreibt die Gicht.

CELSUS gibt eine eingehende Therapie der Krankheit.

GALEN: „Gicht ist eine andauernde Entzündung in den Gelenken mit heftigen Schmerzen, wobei zugleich die Sehnen leiden.“

CAELIUS AURELIANUS (IV. Jahrhundert) macht auf *Erblichkeit* der Gicht aufmerksam, AETIUS (VI. Jahrhundert) desgleichen.

THOMAS SYDENHAM (1624—1689): „Tractatus de Podagra“ 1681, unübertroffene Beschreibung der Gicht auf Grund von Selbstbeobachtungen (vgl. Gichtanfall).

W. CULLEN (1710—1790) stellt die *konstitutionelle* Bedingtheit in den Vordergrund.

STOERCK führt 1763 das *Colchicum* in die Therapie der Gicht ein. Unter dem Namen „Hermodactes“ war es aber schon den Alten bekannt und gegen die Gicht in Anwendung, aber wieder in Vergessenheit geraten.

SCHEELE und BERGMANN finden 1776 in Harnsteinen eine Säure, die sie *Harnsäure* nennen.

WOLLASTON findet 1797 *Harnsäure* in den *Gichtknoten*.

Die Beziehung der Harnsäure zur Gicht wird jedoch von der damaligen Ärztegeneration nicht erfaßt bzw. abgelehnt.

Garrod der Ältere findet 1847 das harnsaure Natron im *Blut* der Gichtkranken (berühmtes Fadenexperiment GARRODS (vgl. S. 954, Hyperurikämie). GARROD sieht die Ursache der Gicht in einer Schädigung der *Nieren*, welche er als Ursache der Harnsäurerektion betrachtet.

Aufklärung der chemischen Struktur der Harnsäure und der übrigen Purine durch E. FISCHER (1899—1907); Aufklärung des chemischen Baues der von MIESCHER (1) 1869 entdeckten *Nucleinsäuren* durch KOSSEL (1), LEVENE u. a.

Beziehungen der Gicht zu *allergischen Erscheinungen* [LINOSSIER 1911, WIDAL, LLEWELLYN, GUDZENT (6, 7), BERGER u. a.].

Weitere Einzelheiten über die Geschichte der Gicht finden sich in den einzelnen Abschnitten.

D. Klinik.

I. Allgemeines Krankheitsbild.

Der *große Gichtanfall* ist es, der die Krankheit aus dem Heer der rheumatischen Krankheiten und anderer Gelenkleiden früh und scharf herausgehoben hat. Nicht nur die elementare Wucht des Anfalls, die den Kranken niederwirft und seiner Umgebung tiefen Eindruck macht, sondern auch sein *plötzliches Auftreten* aus *scheinbar voller Gesundheit* heraus stempeln den Gichtanfall als besonderes Krankheitsgeschehen, das im Formenkreis rheumatischer



Abb. 1. The Gout. Von JAMES GILLRAY (1799). (Nach HOLLÄNDER: Die Karikatur und Satire in der Medizin. II. Stuttgart: Ferdinand Enke.

Krankheiten kaum je in ähnlicher Art gefunden wird. Endlich ist auch der Rückgang zum Wohlbefinden, ja zu Euphorie, der Gicht durchaus eigentümlich, wenn derselbe auch nicht so rasch erfolgt wie der Anstieg des Anfalls.

Der Anfall beherrscht in der Regel die ersten

Entwicklungsphasen der Krankheit. Sein Ablauf ist ein durchaus gesetzmäßiger. Subjektiv steht im Vordergrund der Gelenkschmerz; objektiv fallen eigenartige

entzündliche Erscheinungen *örtlicher* Art an dem oder den befallenen Gelenken und solche *allgemeiner* Art auf. Das Befallensein *distaler* Gelenke ist charakteristisch. Das eigentliche Gichtgelenk ist das *Metatarso-Phalangealgelenk der großen Zehe*, das zunächst häufig allein, oft aber in Verbindung mit anderen Gelenken betroffen ist; häufig werden auch andere distale, kleine oder mittlere Gelenke befallen (andere Zehen, Finger, Knie, Ellbogen), selten die proximalen Gelenke, noch seltener Wirbel- oder Kiefergelenke. Die Haut über dem Gelenk ist geschwollen, flammend gerötet, gespannt, heiß anzufühlen und hochgradig druckempfindlich. Das Gelenk ist infolge des Schmerzes völlig unbeweglich. Nicht selten zeigen sich lymphangitische Streifen, was auf den ersten Blick an lokale Infektion denken läßt. Die allgemeinen Störungen bestehen in mehr oder weniger hohem Fieber, in erheblichem Anstieg der Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen, mäßiger Leukocytose mit starker Linksverschiebung. Die Dauer des Anfalls ist im Beginn relativ gering, 12 Stunden bis einige Tage. Die Kürze dieser schweren initialen Anfälle wird dem Kranken selbst oft nicht so bewußt, wenn er am Schläge der Turmuhr die langen Viertelstunden des Schmerzablaufes abzählt. Erst in späteren Jahren, nachdem die Gelenkgicht in ein subchronisches oder chronisches Stadium getreten ist, erkennt der Kranke die eigentlich kurze Dauer der ersten Anfälle.

Die Plötzlichkeit und Schwere im Auftreten der lokalen Erscheinungen stehen in eigentümlichem Gegensatz zu der jedenfalls im Beginn der Krankheit relativ rasch wieder eintretenden *restitutio ad integrum*, die den Anfall wohl als höchst schmerzhaftes, sehr unangenehmes, aber doch im Grund harmloses

Ereignis erscheinen läßt. Dieser Eindruck letzten Endes gutartigen Geschehens, zusammen mit der Annahme einer durch Exzesse bedingten Auslösung ist es, der die zahlreichen Witze und den Spott hervorgerufen haben, mit denen man gerne den Gichtiker belegt und wohl auch tröstet.

Der Gichtanfall in seinem dramatischen Verlauf ist von vielen Autoren, die zum Teil selbst an Gicht gelitten haben, überaus eindrücklich und farbig beschrieben worden. Diese Beschreibungen scheinen uns auch heute noch wertvoll und sollen hier an zwei besonders schönen Beispielen wiedergegeben werden. Die älteste uns bekannte prägnante Schilderung des Anfalls stammt von LUKIAN V. SAMOSATE (III. Jhrh. n. Chr.) Er hat den Gichtanfall in zwei Dialogen, betitelt Tragopodagra und Ocypus, so gut beschrieben, daß DELPEUCH, dem wir hier folgen, LUKIAN nicht nur als ganz vorzüglichen *objektiven* Kenner der Gicht würdigt, sondern auch annimmt, der Autor habe selbst an Gicht gelitten. LUKIAN schreibt:

„Die Gicht wirft sich unversehens auf die Menschen. Diejenigen, die sie trifft, nennen nicht den wahren Grund ihres Übels, sie suchen nach irgendeinem nichtigen Vorwand: Man habe sich den Fuß verstaucht, so sagt man wenigstens seinen Freunden, aber die Zeit läßt die Wahrheit entdecken.“

„Ocypus hat sich weder beim Wettlauf noch beim Zweikampf verletzt, wie er vorgibt. Hier die Wahrheit: Er ist in völliger Gesundheit nach Hause gekommen, nachdem er viel gegessen und getrunken hatte. Der Unglückliche warf sich auf sein Bett und schlief ein; er war allein. In der Nacht erwachte er schreiend wie ein Besessener und uns alle erschreckend: „Oh, woher kommt mein schrecklicher Schmerz. Ein Dämon hat meinen Fuß erfaßt und reißt ihn mir aus.“ Während der ganzen Nacht sitzt er auf seinem Bett und klagt mit der Stimme eines Marktschreiers über seinen Fuß. Endlich, da der Hahn wie mit einem Trompetenstoß den Tag ankündigt, kann Ocypus sich erheben und zu mir (dem Arzt) kommen.“

Hier mag auch die klassische Schilderung SYDENHAMS erneut ihren Platz finden, obgleich dieselbe schon in zahlreichen Darstellungen der Gicht wiedergegeben ist. Sie ist schlechterdings nicht zu übertreffen¹:

„Gewöhnlich tritt der Anfall folgendermaßen auf: Ende Januar oder Anfang Februar, nachdem Pat. einige Wochen vorher an verdorbenem Magen oder Verdauungsbeschwerden gelitten oder das Gefühl von täglich steigender Schwere und Aufblähung des Leibes verspürt hat, *erscheint ganz plötzlich der eigentliche Anfall*. Ihm geht wenige Tage noch ein gewisser Grad von Schläffheit voraus; Pat. hat das Gefühl, als ob ein Abgang von Blähungen durch die Muskulatur der Oberschenkel stattfände in Verbindung mit krampfartigen Zusammenziehung und einer am Tage vorher *auf tretenden ganz unnatürlichen Eßlust*. Gesund geht er zu Bette und überläßt sich dem Schläfe. *Da wird er etwa in der zweiten Stunde nach Mitternacht* von einem Schmerz geweckt, der meistens die große Zehe, zuweilen auch Ferse, Sohle oder Knöchel erfaßt. Dieser Schmerz gleicht dem, der bei einer *Luxation* der genannten Knochen auftritt, wobei Pat. zugleich die Empfindung hat, als ob kaltes Wasser über den leidenden Teil gegossen würde. Es folgen bald darnach Frostschauer und *Fieber*. Der anfangs gelindere Schmerz wird allmählich stärker und steigt von Stunde zu Stunde, während im gleichen Verhältnisse der Frostschauer zurückgeht, bis schließlich zur Nacht der Schmerz den höchsten Grad erreicht, sich in die verschiedenen Knochen des Tarsus und Metatarsus und deren Bändern fortsetzt und bald den Charakter einer heftigen Spannung annimmt, bald die Empfindung des Zerreißen der Bänder hervorruft, oder dem Bisse eines nagenden Hundes, zeitweilig dem Gefühl des Druckes und der Einschnürung gleicht. Dazu ist der ergriffene Teil so außerordentlich und lebhaft empfindlich, daß Patient weder das Gewicht der darauf liegenden Bettstücke, noch die durch starke Schritte erzeugte Erschütterung des Zimmers ertragen kann. So bringt denn der Kranke eine qualvolle Nacht in beständiger Unruhe und Lageveränderung zu. Bei jeder Schmerzsteigerung wirft er sich hin und her, tausend Versuche werden gemacht, durch Umlagern des Körpers bzw. des ergriffenen Teiles den Schmerz zu lindern, jedoch ohne Erfolg. Erst in der zweiten oder dritten Morgenstunde, nachdem vom Beginn des Anfalles etwa 24 Stunden verflossen sind, hat eine mäßige Verarbeitung und Ausscheidung des Krankheitsstoffes stattgefunden. *Pat. wird plötzlich schmerzfrei* und atmet erleichtert auf, wobei er diese Wendung mit Unrecht glaubt der Stellung zuschreiben zu dürfen, die er gerade zuletzt eingenommen hat. Unter gelindem Schweißausbruch erfolgt nun Schlaf, und wenn Pat. mit bedeutendem Nachlaß des Schmerzes erwacht, bemerkt er an dem ergriffenen Teil eine frische Anschwellung, da, wo vorher, wie

¹ Einzelne Satzteile von uns hervorgehoben.

das bei allen Gichtanfällen gewöhnlich der Fall ist, eine stärkere Erweiterung der das *kranke Glied umgebenden Venen zu beobachten war*. Am folgenden bzw. am zweiten und dritten Tag danach tritt, wenn der gichtische Krankheitsstoff reichlicher vorhanden ist, wieder der Schmerz, besonders gegen Abend, stärker auf, läßt aber dann (*beim Hahnenschrei*) *in der Frühe nach*. Innerhalb einiger Tage greift der Schmerz auch auf den anderen Fuß über. Hat der Schmerz dann in der zuerst ergriffenen Seite nachgelassen, so verschwindet auch bald die Schwäche und Pat. hat das Gefühl, als ob er niemals gelitten hätte, vorausgesetzt, daß nicht an dem anderen Fuß dasselbe Spiel (*tragoedia*) sich wiederholt, das nach Charakter und Dauer des Schmerzes dem ersten Anfall vollkommen gleichen kann. Zeitweise, solange nämlich der Krankheitsstoff so reich vertreten ist, *daß ein Fuß nicht ausreicht ihn zu beherbergen, können beide gleichzeitig von gleich heftigem Schmerz gequält werden*. Im allgemeinen jedoch greift er, wie bereits mitgeteilt wurde, sukzessiv von einem Fuß auf den anderen über. Haben nun beide Extremitäten ihre Feuertaufe einmal bestanden, dann pflegen die späteren Anfälle sowohl in bezug auf die Zeit des Auftretens wie *in bezug auf die Dauer unregelmäßig sich zu verhalten*. Nur in *einem Punkte besteht eine gewisse Gleichmäßigkeit, nämlich darin, daß der Schmerz stets bei Nacht zunimmt, in der Frühe nachläßt*. Und aus einer Reihe solcher kleineren Anfälle setzt sich das gichtische Leiden zusammen, das je nach dem Alter des Patienten von längerer oder kürzerer Dauer ist . . .“

Es wäre aber irreführend, wollte man annehmen, daß der Gichtanfall bei jedem Gichtkranken und stets nur in dieser von den eben erwähnten Autoren beschriebenen, klassischen Form in Erscheinung trete. Zahlreich sind die Abweichungen, die sich auf einzelne Züge des Anfalls wie auch auf den gesamten Anfall nach Stärke, Dauer, Zahl der befallenen Gelenke usw. beziehen können. Schon SYDENHAM hat auf wesentlich abweichende, besonders leichtere Verlaufsformen des Gichtanfalls hingewiesen.

Der große Anfall bahnt das Verständnis an für solche kleinere Anfälle, wie sie bei gewissen Individuen für längere Zeit bestehen können. Es handelt sich dabei um ein im Prinzip gleichartiges Geschehen, das sich aber auf wesentlich niedrigerem Intensitätsniveau abspielt.

Diese rudimentären Anfälle gehen schon in wenigen Stunden vorbei, werden vergessen und vielleicht erst nach Monaten oder Jahren im Lichte weiterer, nunmehr stärkerer Anfälle richtig gedeutet; oder der leichte Anfall und seine gelegentliche gleichartige Wiederholung bleiben für lange Zeit die einzige klinische Erscheinung bestehender Gicht.

An dieses, durch die ausgesprochenen oder, seltener, rudimentären Anfälle charakterisierte längere oder kürzere Stadium, das sich über viele Jahre, ja bis ans Lebensende hinziehen kann, besonders dann, wenn die Gicht in relativ hohem Alter erstmals in Erscheinung tritt, schließt sich, wie schon SYDENHAM hervorhebt, häufig ein *Dauerstadium* an, in welchem die Anfälle nach Intensität und auch nach Heftigkeit zurücktreten, meist aber an Dauer zunehmen und sich nicht mehr scharf von den Intervallen absetzen, indem die Schmerzen langsam abklingen, für kurze Zeit verschwinden, dann wieder für einige Zeit eintreten, so daß oft schwer zu entscheiden ist, ob der Kranke sich schon im Intervall oder noch in einem abklingenden, lang hingezogenen Anfall befindet.

Schon SYDENHAM beschreibt den chronischen Zustand folgendermaßen:

. . . . „Während vor Verschlimmerung des Übels Pat. zwischen den Anfällen längere Pausen und während dieser völliges Wohlbefinden genießt, auch die Organe normal funktionieren, besitzt er jetzt Extremitäten, die nach allen Seiten zusammengezogen und gelähmt sind, und wenn er auch gehen und stehen kann, so ist das nur hinkend und mit großen Schwierigkeiten möglich. Übrigens sind größere Kraftanstrengungen, sich mit den Füßen zu bewegen, gefährlich; der Krankheitsherd, der in den Intervallen niemals vollständig verschwindet und nach den Extremitäten zu nicht frei sich erstrecken kann, wird für die inneren Organe um so gefährlicher, je mehr der Pat. seine Bemühungen zur Fortbewegung verstärkt. Dadurch wird der Schmerz stärker, und ständig sind mehr oder weniger lästige Empfindungen vorhanden. . . .“ Der Appetit verschwindet, der Organismus ist wegen Mangels an Lebensgeist erschlaft.“

Meist stellen sich in diesem Stadium der Erkrankung auch Störungen gewisser innerer Organe ein, die zum Teil unzweifelhaft gichtischer Natur sind, wie

gewisse *Nierenveränderungen*. Für andere Komplikationen bleibt es auch heute noch unentschieden, ob es sich um eine *direkte* Folge des gichtischen Krankheitsprozesses handelt oder um koordinierte Störungen, die auf dem gleichen konstitutionellen Boden erwachsen sind, wie die Gicht. Dies gilt vor allem auch für die häufigen kardiovasculären Komplikationen der Krankheit.

Einteilung.

Unter dem Eindruck der angeführten klinischen Verlaufsformen ist häufig der Versuch gemacht worden, das Krankheitsbild der Gicht, sowohl im Hinblick auf die Verschiedenheit der einzelnen Fälle, als auch auf Grund der sehr verschiedenen Entwicklungsstadien beim selben Individuum, systematisch zu unterteilen. Größten Anklang fand die heute noch vielfach benutzte Einteilung in die *reguläre* und *irreguläre* Gicht von GARROD, die bereits bei SYDENHAM angedeutet ist und der sich andere namhafte Autoren, wie MINKOWSKI und EBSTEIN, wenigstens zum Teil, angeschlossen haben.

Die *reguläre* Gicht, SYDENHAMS „normale“ Gicht, ist gekennzeichnet durch die typischen, periodisch auftretenden Anfälle mit Gelenkschmerzen, die *irreguläre* Gicht durch das *Zurücktreten der Anfälle* periodischen Charakters, an deren Stelle eine langsame Entwicklung der Krankheit mit *bleibenden* Gelenkveränderungen tritt, sowie mit krankhaften *Veränderungen an inneren Organen*. Es ist selten, daß die Gicht zum Vorneherein mit diesem schleichenden „rheumatischen“ Stadium *beginnt*. Regel ist der Beginn mit Anfällen und das periodische Auftreten derselben während längerer Zeit, meist mehrerer Jahre. Bei den von vornherein subchronisch oder chronisch sich entwickelnden Fällen ist manchmal die erste Phase der Anfälle übersehen, mißdeutet oder vergessen worden, und nur eine genaue Aufnahme der Anamnese, auch unter Befragung der Angehörigen, läßt in solchen Fällen gelegentlich doch noch erkennen, daß ein Initialstadium mit einzelnen Anfällen vorausgegangen war.

Wir möchten damit das Vorkommen einer primär chronischen Gelenkgicht nicht völlig in Abrede stellen. Jedenfalls handelt es sich dabei aber um relativ seltene Fälle. Auf noch viel unsichereren Füßen steht die Beziehung der sog. „irregulären“ Gicht zu Veränderungen innerer Organe. Bei der Durchsicht der älteren Literatur kann man sich des Eindruckes nicht erwehren, daß viele Krankheitsbilder mit dieser Diagnose belegt wurden, die mit echter Gicht nichts zu tun haben. Wir werden im Abschnitt über die Beteiligung der verschiedenen Organe bei der Gicht auf diesen Punkt zurückkommen. Die Berücksichtigung der Hyperurikämie für die Diagnose der Gicht hat hier zweifellos wesentlich zur schärferen Differenzierung beigetragen. Die Einordnung aller atypischen und besonders auch aller zweifelhaften Fälle in die Gruppe der „irregulären“ Gicht scheint uns daher im Interesse einer exakten Diagnostik nicht empfehlenswert. Eher noch ließe sich die erwähnte Einteilung zur Kennzeichnung der beiden Hauptentwicklungsstadien der Gicht, wie sie bei ein und demselben Kranken beobachtet werden, verwenden. Da jedoch die Bezeichnung „reguläre“ und „irreguläre“ Gicht wohl in erster Linie zur Gruppierung der verschiedenen Krankheitsfälle geprägt wurde, so scheint sie uns zur Differenzierung der Krankheitsphasen irreführend.

CHARCOT unterscheidet die *reguläre* von der *visceralen* Gicht und unterteilt die letztere in eine *larvierte* Form, bei der die Störungen der inneren Organe dem Gelenkleiden vorangehen, und die „*zurückgetretene*“ Gicht, wo die visceralen Schädigungen den Gelenkerscheinungen folgen. Diese Einteilung basiert auf der in keiner Weise bewiesenen Vorstellung, daß die Gicht bei einer großen Zahl von Erkrankungen innerer Organe ursächlich beteiligt sei. Wir halten daher auch

diese Einteilung als dem gegenwärtigen Stand der Gichtforschung nicht mehr entsprechend.

Ein etwas abweichendes Einteilungsprinzip verwendet EBSTEIN (1), der eine *primäre Gelenkgicht* und eine *primäre Nierengicht* unterscheidet und sich damit wieder stärker an GARROD anlehnt.

Auch THANNHAUSER (1) legt die Nierenveränderungen seinem Einteilungsprinzip zugrunde, indem er bei seiner „primären Gicht“ eine renale Partialfunktionsstörung annimmt. Daneben unterscheidet er noch eine „sekundäre Gicht“, bei welcher schon bei Ausbruch der Arthritis urica eine *allgemeine* Insuffizienz der Nierenfunktion vorhanden ist, so daß die Gicht gleichsam als Komplikation der im Vordergrund stehenden Nierenerkrankung in Erscheinung tritt. Die sekundäre Gicht THANNHAUSERS ist identisch mit der „primären Nierengicht“ EBSTEINS.

Wir werden im pathophysiologischen Teil die Gründe darlegen, welche uns veranlassen, den Sitz der gichtischen Stoffwechselstörung *nicht* in die Nieren zu lokalisieren. Es besteht aber anderseits kein Zweifel, daß eine Niereninsuffizienz, welcher Ätiologie sie auch sei, den Ausbruch der Gicht *begünstigt*. Diese immer wieder bestätigte Beobachtung erklärt sich am zwanglosesten durch die Hyperurikämie, welche häufig schon die frühen Stadien der Niereninsuffizienz kennzeichnet. In analoger Weise ist auch das nicht seltene Zusammentreffen von Gicht mit anderen Krankheiten zu verstehen, die mit Hyperurikämie einhergehen (Polycytämie, Leukämie, hämolytischer Ikterus usw.). Daß jedoch die Hyperurikämie für sich allein nicht ausreicht, eine Gicht auszulösen, wird durch die zahlreichen Fälle von Niereninsuffizienz, Leukämie usw. bewiesen, bei denen keinerlei gichtische Symptome vorhanden sind. Wir kommen somit um die Annahme einer spezifischen, noch nicht näher faßbaren Gichtanlage, sowohl bei der primären als auch bei der im Gefolge anderer Erkrankungen auftretenden Arthritis urica nicht herum. Ihrem Wesen nach sind primäre und sekundäre Gicht als identisch zu betrachten. Die erwähnten Krankheiten, welche zur sog. sekundären Gicht prädisponieren, sind lediglich als Manifestationsfaktoren der latenten Erbanlage aufzufassen. Als solche sind aber auch die Überernährung, alkoholische Getränke, Blei usw. zu bewerten. Es erscheint daher zur Vermeidung von Mißverständnissen, welche der weiteren Gichtforschung nur hinderlich sein könnten, richtiger, *auf die Unterscheidung von primärer und sekundärer Gicht zu verzichten*.

Etwas schematisch, aber gerade deswegen für didaktischen Gebrauch geeignet, erscheint die Gruppierung der Gichtmanifestationen und deren Stadieneinteilung nach HENCH (1).

Wie jedes Einteilungsprinzip und jedes Schema tut auch diese Einteilung manchem Einzelfall, auf den sie angewandt werden soll, Gewalt an; aber für den Unterricht, für klinische Anfänger und auch für die ärztliche Praxis erscheint sie doch recht brauchbar. Sie hat zahlreichen Diskussionen gerufen.

Nach HENCH läßt sich die *unbehandelte* Gicht in *zwei* große Entwicklungsperioden einteilen, von denen jede wieder in zwei Stadien zerfällt. Diese Einteilung schließt sich im ganzen recht eng an die Beschreibung SYDENHAMS an, die wir im vorstehenden gegeben haben. HENCH unterscheidet:

I. Die akute rezidivierende Gichtarthritis. — II. Die chronische Gichtarthritis.

Die akute rezidivierende Gichtarthritis (I) wird eingeteilt in

1. ein Stadium der *frühen, weniger schweren* und in der Regel *monartikulären* Gichtanfälle. Hyperurikämie *kann* vorhanden sein, fehlt aber *häufig*, nicht nur zwischen den Anfällen, sondern auch im Anfall selbst und im Anschluß daran. Kutane und ossäre Tophi fehlen in der Regel.

2. Das Stadium der späteren, im allgemeinen schwereren und länger dauernden Anfälle, die nun unter *Fieber* verlaufen, nicht selten polyartikulär sind, mit *ausgesprochener* und *dauernder Hyperurikämie* einhergehen, aber stets noch weitgehende, ja vollständige funktionelle Remission gestatten. Tophi sind häufig, aber doch nur bei 25—35% der Fälle nachweisbar.

Die chronische Gichtarthritis (II) wird unterteilt in

1. ein Stadium, in dem die Gelenkveränderungen chronisch geworden sind, unterbrochen durch *akute* Anfälle und unvollständige Remissionen. Die *Hyperurikämie* ist praktisch konstant, wenn keine Behandlung erfolgt; subcutane und äußere Tophi sind beinahe *obligat* und gelegentlich *ulcerierend*.

2. das Endstadium: verhältnismäßig schmerzlos verlaufende chronische Gichtarthritis. Hyperurikämie und Tophi fehlen sozusagen nie.

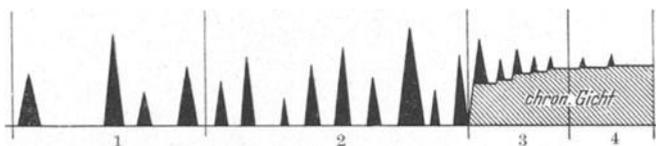


Abb. 2. Schematische Darstellung der Stadieneinteilung der Gicht nach HENCH. 1 und 2 stellen die Periode der akut rezidivierenden Gichtarthritis dar, gekennzeichnet durch heftige Anfälle, die von einer Restitutio ad integrum gefolgt werden. Die Periode zerfällt in Stadium 1 mit kurzdauernden Anfällen und langem Intervall und Stadium 2, mit längerdauernden, häufiger auftretenden Anfällen. 3 und 4 stellen die Periode der chronischen Gichtarthritis dar mit Dauerschädigung der Gelenke und weniger heftigen Anfällen. Stadium 3: Anfälle noch deutlich mit unvollständiger Remission, Stadium 4 schwere Dauerstörung mit geringen Exacerbationen (vgl. Text).

Tritt die Gicht frühzeitig in Erscheinung, so kann sie das II. Stadium um die Lebensmitte erreichen, tritt sie dagegen erst um die Lebensmitte auf, so wird dasselbe häufig erst im höheren Alter oder nicht erreicht. Pat. kann normale Lebenserwartung haben und einer unabhängig von der Gicht auftretenden Krankheit erliegen. In seltenen Fällen beginnt die Gicht mit dem II. Stadium; das I. wird gleichsam übersprungen (vgl. S. 884).

Der ganzen Gichtentwicklung geht nach HENCH wahrscheinlich ein rein funktionelles, vorbereitendes Stadium voraus, das wenig bekannt ist und gelegentlich bei Patienten gefunden werden kann, die aus Gichtikerfamilien stammen. In diesem Stadium fehlen definitionsgemäß Anfälle, es kann aber *Hyperurikämie* bestehen. Subcutane Tophi sind sehr selten, Knochentophi fehlen. *Harnsteine können vorhanden* sein, andere Nierenstörungen lassen sich nicht nachweisen.

Dieses prämorbid Stadium, das gewissermaßen postuliert wird, wäre im einzelnen erst noch genauer nachzuweisen. Die Möglichkeit seines Bestehens ergibt sich aber aus dem überaus chronischen Verlauf des Gichtleidens als Ganzes. Die Bezeichnung „*larvierte Gicht*“, welche HENCH dieser prämorbid Stadium Periode gibt, scheint uns nicht glücklich gewählt, da der Ausdruck von älteren Autoren in einem ganz andern Sinne gebraucht wurde, nämlich zur Benennung augenfällig pathologischer Zustände, deren Gichtnatur aber nicht ohne weiteres erkennbar gewesen und in Wirklichkeit oft fraglich ist.

II. Kasuistik

(Typische Beispiele der Gichtentwicklung).

Das im vorhergehenden im allgemeinen dargestellte Krankheitsbild läßt durch Beschreibung des Krankheitsverlaufes in Einzelfällen das Charakteristische sowohl, wie Besonderheiten der Verlaufsform und ebenso die Abweichungen vom typischen Verlauf schärfer hervortreten.

Erstes Beispiel: Mittelschwere Verlaufsform der Gicht.

M. G., 31-jähriger Hausierer (geb. 1910).

Beide Eltern waren *fettleibig*, 3 Geschwister ziemlich *fettleibig*. Zwischen dem 18. und 21. Jahr litt Pat. angeblich an häufigen *epileptischen Anfällen*, die sich später völlig verloren. Mit 19 Jahren Schädelfraktur durch Unfall. Seither oft Kopfschmerzen. Mit 20 Jahren Gonorrhöe; geheilt. Patient ist mäßiger Potator: $\frac{1}{2}$ Liter Wein, 4 Flaschen Bier im Tag werden zugegeben.

Erster Gichtanfall mit 27 Jahren (Mai 1937), heftige Schmerzen und Schwellung im linken Großzehengrundgelenk, bald darauf auch im rechten, dann Übergreifen von Schmerz und Schwellung auf beide Sprunggelenke; Fieber nicht gemessen. Dauer des ganzen Anfalls etwa 10 Tage.

Im nächsten Jahr (21. 6. 1938) erneut *heftiger* Schmerz anfall in den gleichen Gelenken.

1. Klinikeneintritt 23. 6. 1938: 168 cm großer, 84,2 kg schwerer, *adipöser* Mann von *pyknisch-athletischem* Typus. Gedunsenes Aussehen. Temperatur 38,8, kein Ohrtophus.

Gelenke. Das linke Großzehengrundgelenk ist sehr stark *druckempfindlich*, aber nicht geschwollen, nicht gerötet; auch das entsprechende Gelenk rechts ist schmerzhaft. Beide Sprunggelenke zeigen deutliche *Schwellung und Rötung*, die sich auf den ganzen Fußbrücken fortsetzen, stärker rechts als links. Sehr starke Spontan- und Berührungsschmerzhaftigkeit beider Sprunggelenke und der Gelenke des Mittelfußes beidseits; aktive Beweglichkeit hochgradig eingeschränkt; alle übrigen Gelenke frei. *Keine Röntgenveränderungen* an den befallenen Gelenken. Blut- \bar{U} bei Eintritt 7,5 mg-%, nach 4 Tagen purinfreie Kost 6,5 mg-%, nach 10 Tagen 5,7 mg-%. Rest-N 31 mg-%, übrige chemische Blutwerte normal. Wasser- versuch mit 1500 ccm: es werden in 4 Stunden 1700 ccm ausgeschieden, Verdünnung bis 1003, Konzentration bis 1025. Senkung 54 mm 1. Std. WELTMANN'Sches Koagulationsband stark verkürzt: $2\frac{0}{100}$ CaCl₂·6H₂O.

12. 7. 1938, Pat. wird beschwerdefrei entlassen, nachdem der ganze Anfall diesmal etwa 16 Tage gedauert hat. Im September 3 Wochen Badekur in Rheinfelden. Senkung noch 24 mm 1. Std.

Pat. arbeitet in der Folgezeit als Hausierer. Dabei hatte er eine Tasche von etwa 12 kg bald links, bald rechts zu tragen. Gegen den Winter hin wieder Schmerzen in den Zehen- und Fußgelenken beidseits. Arbeitete aber trotzdem weiter.

Dezember 1938, 14 Tage Bettruhe wegen quälender Gelenkschmerzen in den gleichen Gelenken wie früher. Wiederaufnahme der Arbeit trotz weiter bestehender mäßiger Schmerzen, die sich bis weit ins Frühjahr 1939 hinein bemerkbar machen. 1939 im Sommer und Herbst fühlt sich Patient ordentlich wohl, Gelenkschmerzen bestehen nicht mehr. Dezember 1939, wird er wieder für 3 Wochen *bettlägerig* wegen starker Gelenkschmerzen, die zunächst rasch abklingen. Ein Rest bleibt aber und geht nur langsam, erst gegen das Frühjahr, zurück. Im Sommer 1940 geht es besser und Patient arbeitet wieder. Im Oktober erneut *sehr starke Schmerzen*, einmal in den Füßen, Knieen, dann in den Ellbogen beidseits; zum erstenmal hat Pat. *Kreuzschmerzen*. Die Wiederherstellung verlangt *diesmal* Bettruhe von 2 Monaten. Dezember 1940 bis März 1941 arbeitet er unter *ständigen leichten Schmerzen*, die nun erstmals auch auf die Hand, und zwar auf das 4. Metakarpophalangealgelenk links übergreifen haben. 17. 3. 1941, plötzlich äußerst heftige Schmerzen im rechten Handgelenk; die ganze Hand schwillt an unter lebhafter Hautrötung. Dieser Anfall macht Krankenhausbehandlung notwendig. 2. *Klinikaufenthalt*: Temperatur 38,8, kein Ohrtophus. 21. 3.: Rechtes Handgelenk und alle Fingergelenke (außer Interphalangealgelenke des 1. und 5. Fingers) sind sehr stark schmerzhaft. Der Schmerz verstärkt sich bei Berührung und bei aktiver und passiver Bewegung. Die Haut über den befallenen Gelenken fühlt sich *heiß* an, ist *flammend gerötet*, bis zur Mitte des Vorderarms. An den unteren *Extremitäten* sind beide Fußgelenke und die Grundgelenke beider Großzehen schmerzhaft. An der rechten Patella findet sich jetzt eine *erbsgroße*, derbe Resistenz, die als *Tophus* angesprochen wird. Auf Eröffnung entleert sich daraus eine weißliche, krümelige Masse, die die *Murexidreaktion* gibt. Leukocyten 9200, leichte Linksverschiebung. Senkung 61/73 mm. Koagulationsband nach WELTMANN wieder stark verkürzt ($2\frac{0}{100}$ CaCl₂·6 H₂O). Blut- \bar{U} mittags 7,9 mg-%, abends 5,8 mg-%. Die Schwellung des Handrückens *dauert 3 Tage* lang an. Während dieser Zeit Temperatur ständig zwischen 38,5 und 39°, während Rötung und Schwellung am linken Großzehengrundgelenk *ab-*, andererseits aber Schmerzen und Schwellung am rechten Sprunggelenk *zunehmen*. In den folgenden Tagen weicht die Rötung am Handgelenk einer *blassen Cyanose*, unter Rückgang des Spontanschmerzes, während jedoch noch jede kleinste aktive und passive Bewegung als sehr schmerzhaft empfunden wird. Kaum ist die Schwellung im Grundgelenk der linken Großzehe zurückgegangen, so tritt eine frische, sehr schmerzhaftige Schwellung an symmetrischer Stelle *rechts* auf. Nüchternblut- \bar{U} dauernd zwischen 5,9 und 5,1 mg-% bei täglicher Bestimmung.

26. 3. 1941, und am folgenden Tag gehen Schmerzen und Schwellung in allen Gelenken zurück. Temperatur fällt zur Norm, Senkungsreaktion immer noch 67:72 mm, Blut- \bar{U} 4,5 mg-% 28. 3. wieder heftige Schmerzen, Schwellung und Rötung des *linken Handrückens*. 37,8° Fieber, Blut- \bar{U} 5,0 mg-%. 29. 3. Schmerzen in beiden *Ellbogen* und Schultergelenken. Blut- \bar{U} 5,3 mg-%. Unter *Colchicin deutliche und rasche Besserung*. 30. 3. afebril, Blut- \bar{U} 4,3 mg-%. 31. 3. Leukocyten 9,400. Wesentlicher Rückgang der Schmerzen in allen Gelenken. Blut- \bar{U} 4,9 mg-%. 2. 4. beschwerdefrei, Blut- \bar{U} 4,9 mg-%. 7. 4. leichte Schmerzen im linken Großzehengrundgelenk. Blut- \bar{U} 6,1 mg-%. 8. 4. keine Schmerzen. 24. 2. *Entlassung* in beschwerdefreiem Zustand. Blut- \bar{U} 6,2 mg-%

Zusammenfassend ergibt sich: Bei einem pyknisch-athletischen Potator mittleren Grades, in dessen Blutsverwandtschaft Fettleibigkeit vorkommt, tritt im 27. Lebensjahr ein *typischer Gichtanfall* in der *großen Zehe* auf mit nachfolgender Beteiligung beider Sprunggelenke. Dauer etwa 10 Tage. Ein Jahr darauf ähnlicher, heftiger Anfall unter Temperaturanstieg bis 38°, auch diesmal auf die Großzehengrund- und Fußgelenke beschränkt. Dauer 16 Tage. Gegen *Winteranfang* desselben Jahres Schmerzen im Fußgelenk, aber Fortsetzung der Arbeit. 1/2 Jahr später 14 Tage Bettruhe wegen gleichartigen Anfalls. 1 Jahr später wieder Anfall, 3 Wochen dauernd. Im folgenden *Herbst* Anfall, der 2 Monate Bettruhe benötigt. Im folgenden *Frühjahr* Anfall von 5 Wochen Dauer. Ausbildung eines *Tophus* am Knie. Nun *erstmalig* Beteiligung der Gelenke der *oberen Extremitäten*.

Es läßt sich also schon innerhalb der ersten 4 Jahre des Gichtleidens eine deutliche Neigung der Anfälle zu *längerer Dauer* erkennen, zu *größerer Intensität* und zur *Beteiligung einer immer größeren Zahl von Gelenken*. Die *Intervalle* sind schon nicht mehr *dauernd* ganz beschwerdefrei.

Ein erster Blick auf das Verhalten der *Blut- \bar{U}* scheint zu zeigen, daß die niedrigen Werte von 4,3—4,9 mg-% meist an den Tagen geringer Gelenkschmerzen gefunden werden. Im weitgehend abgeklungenen Anfall läßt sich aber weder durch Einnahme von *Milken*, noch durch Injektion von \bar{U} selbst (1 g intravenös), trotz Ansteigens der *Blut- \bar{U}* auf 6,6 bzw. 6,7 mg-% ein Anfall oder auch nur eine Zunahme der Beschwerden erzeugen und der Kranke wird mit einer *Blut- \bar{U}* von 6,2 Nüchternwert beschwerdefrei entlassen.

Zweites Beispiel: Typische Verlaufsform beim Jugendlichen.

D. C., 37jähr. Vater 63jähr., litt erstmals im Alter von 33 Jahren an Gichtanfällen, im Großzehengelenk, die heftige und etwa eine Woche dauernde Schmerzen verursachten. Die Anfälle wurden stets durch Weingenuß (Chianti) ausgelöst. Seit Pat. keinen Wein mehr trank, seien diese Gichtanfalle praktisch verschwunden. Andere als die Großzehengelenke seien nie befallen gewesen. Der günstige Verlauf des Leidens beim Vater wird vom Pat. zum Teil auch darauf zurückgeführt, daß sich derselbe seit Auftreten der ersten Attacken als Bienenzüchter betätigte, wobei er häufig Bienenstichen ausgesetzt war. Außerdem habe er Kuren in Abano und Baden (Schweiz) gemacht.

3 Brüder des uns in der Folge beschäftigenden Patienten sind gesund.

Patient selbst erkrankte:

mit 17 Jahren (*Dezember*) an einem typischen Gichtanfall der rechten Großzehe, nachdem schon 14 Tage vorher Prodromalsymptome unbestimmter Art sich bemerkbar gemacht hatten (vgl. S. 873). Äußerst heftige Schmerzen, die nachts 2^h einsetzten. Dauer des Anfalls etwa 10 Tage, mit Aspirin behandelt;

mit 27 Jahren (*Juli*) nach völlig beschwerdefreiem Intervall zweiter Anfall, wieder im rechten Großzehengelenk; wiederum heftigste Schmerzen, die nach 10 Tagen verschwunden sind. Behandlung mit Togonal;

mit 29 Jahren (*Dezember*) Anfall in der rechten Großzehe und im rechten Sprunggelenk, der 15 Tage dauert. Behandlung mit Atophan;

mit 31 Jahren (*Januar*) erneuter Anfall, der sowohl das rechte Großzehen- und Sprunggelenk, als auch das linke Großzehengelenk befällt. Dauer der Gelenkschmerzen diesmal erheblich länger, etwa 3 Monate. Behandlung mit Colchicin HOUDÉ und Atophan;

mit 32 Jahren (*Dezember*) Anfall, in beiden Großzehen- und beiden Sprunggelenken lokalisiert. Nach 2 1/2 Monaten ist Pat. wieder beschwerdefrei. Behandlung mit Atophan, Novatophan und Atochinol;

mit 33 Jahren (Februar) erneuter Anfall, der jedoch weniger Schmerzen verursacht als die vorangegangenen. Befallen sind verschiedene Fußgelenke beidseits, sowie erstmals das rechte Knie. Pat. stellt Temperatursteigerung fest, während er bei den früheren Anfällen kein Fiebergefühl verspürt hatte. Die Temperatur war freilich nicht mit dem Thermometer gemessen worden. Auch während der nun folgenden Attacken regelmäßig Temperatursteigerungen. In diesem Jahr *erstmaliges Auftreten eines Tophus* an der großen Zehe. Die Beschwerden halten 2 $\frac{1}{2}$ Monate lang an. Behandlung mit Atophan, Piperazin, Salicylaten;

mit 34 Jahren (August) Anfall wieder an den Füßen, sowie im rechten Knie. Dauer 1 $\frac{1}{2}$ Monat. Erhält Atophan;

mit 35 Jahren (Januar) Anfall von 2 Monaten Dauer, der wieder beide Füße und das rechte Knie betrifft. Behandlung mit Urozero und Colchicin;

mit 37 Jahren (August), im Anschluß an einen Marsch von 18 km, erneuter Anfall, der beide Füße und beide Kniee ergreift. Diesmal besonders langwieriger Verlauf. Pat. ist während 5 Monaten bettlägerig. Befallen sind die Zehen-, Tarsal-, Sprung- und Kniegelenke. Es bildet sich ein neuer *Tophus am Fußrücken* aus, als weiche, fluktuierende Vorwölbung, die bei der Punktion eine kreibige, weiße Masse aspirieren läßt mit Uratkrystallen und positiver Murexidprobe (Abb. 22 u. 23). Keine Ohrknoten. Die Blut- \bar{U} schwankt zwischen 5,0 und 8,8 mg-% (meist um 7 mg-%).

Zusammenfassung. Bei einem Patienten, dessen Vater mit 33 Jahren an einer nicht progredienten Form der Gicht erkrankt war, tritt bereits mit 17 Jahren ein erster klassischer Gichtanfall auf. Nach einem Intervall von 10 Jahren folgen sich weitere Anfälle in viel kürzeren Abständen. Verschiedenartige Behandlungsmethoden vermögen die Progredienz nicht aufzuhalten. Die späteren Anfälle sind zwar zum Teil weniger schmerzhaft, dauern aber erheblich länger an und gehen mit Fieber einher. 16 Jahre nach dem ersten Anfall wird erstmals ein Tophus bemerkt, der nicht, wie üblich, am Ohr, sondern am Fuß lokalisiert ist. Bemerkenswert ist das bisher ausschließliche Befallensein der unteren Extremität.

Drittes Beispiel: Typische Anfallgicht, die nach 36 Jahren Bestand in mäßig schwere Dauerform übergeht. Nephrolithiasis.

W., F., 70 Jahre (geb. 1869). Keine Gicht in der Familie nachweisbar.

1902 *erster Gichtanfall* im 33. Lebensjahr, *linke Großzehe*, 14 Tage Dauer.

Ab 1905 alle 2—3 Jahre Anfälle in der großen Zehe, von gleicher Dauer.

Nach 1912 betreffen die Anfälle auch Hand- Ellbogen- und Kniegelenk, dagegen nicht mehr die Großzehe. Dauer der Anfälle nunmehr bis zu 6 Wochen. Der *Beginn* derselben bleibt aber stets plötzlich. Die Anfälle haben in dieser Zeit an Stärke wenig, an Dauer jedoch erheblich zugenommen. Immer wenn neue Gelenke befallen werden, z. B. rechtes Ellbogengelenk und rechtes Handgelenk, treten kurzdauernde *Fieberschübe*, bis 38,8 auf, je 3—4 Tage dauernd. Die Gelenke sind dann bei Bewegung äußerst schmerzhaft. Es besteht jeweils periartikuläre Schwellung, aber keine Rötung.

1925 *Nephrektomie rechts* wegen chronischer Pyelocystitis als Folge einer *Nephrolithiasis*. 1929 *Nephrolithiasis links*, 4 Tage Anurie, anschließend blutiger Urin. Von 1938 an verschwinden die Schmerzen im linken Knie nie mehr ganz. Während eines Klinikaufenthaltes im Sommer 1939 hat Pat. während 6 Wochen Schmerzen in den verschiedensten Gelenken. Die Nüchtern- \bar{U} -Werte bei purinfreier Kost liegen dauernd um 6 mg-%. Im Röntgenbild fallen die *Osteoporose* der ankylotischen Gelenke der Großzehen, Randwülste an der Patella und an den Kondylen des linken Femur auf.

Ganz auffallende Besserung der Beschwerden tritt jeweils nach Verabreichung von Colchicin 3 \times 0,001 pro die während 7 Tagen, ein.

	Blut- \bar{U}
7. 7.	5,4 mg-%
11. 7.	5,2 "
12. 7.	7,0 "
13. 7.	5,7 "
14. 7.	4,3 "
15. 7.	—

Unter purinarmer Kost werden Urin- \bar{U} und Blut- \bar{U} fortlaufend quantitativ bestimmt. Die Blut- \bar{U} -Werte bewegen sich zwischen 9,9 und 4,2 mg-%. Die Konzentration der \bar{U} im Urin liegt meist unter 50 mg-%, erreicht jedoch diese Werte wiederholt und überschreitet sie bei Purinbelastung (*Maximum* im gesammelten Tagesurin 65 mg-%).

Belastungsversuche. In einem Zeitpunkt völliger Afebrilität, bei ordentlichem Allgemeinbefinden, wobei die Gelenkschmerzen unter purinarmer, gleichmäßiger Kost verschwunden waren, wird am 11. 7. 39 bei einer Blut- \bar{U} von 5,2 mg-% und einem Rest-N von 36,8 mg-% 250 g Kalbsbries zur purinarmen Kost zugesetzt. Vermehrte Schmerzen werden dadurch nicht ausgelöst.

Eigentümlichkeiten des Falles: typische *Anfallsgicht*, die erst nach 10jährigem Bestand eine Anfallsdauer von maximal 6 Wochen aufweist. Die Anfälle treten jedoch in großen Intervallen von mehrjähriger Dauer in Erscheinung. Typisch ist die *Nephrolithiasis*, die 1925 durch Komplikationen zur Nephrektomie führt, ohne daß dadurch der Verlauf der Gichtanfälle irgendwie verändert wurde. In der Folgezeit Nephrolithiasis auch der anderen Seite.

Viertes Beispiel: Erstes Auftreten eines Gichtanfalles nach Infekt. (Pyelocystitis.)

K., K., 35jähriger Mann, Bauarbeiter, 169 cm groß, 71,5 kg schwer. Will früher nie krank gewesen sein. 3 Wochen vor Spitaleintritt in poliklinischer Behandlung wegen *Cystopyelitis catarrhalis acuta*.

21. 9. Bei Spitaleintritt wird im Urin 0,2⁰/₁₀₀ Eiweiß (an den folgenden Tagen maximal 0,8⁰/₁₀₀) festgestellt, sowie reichlich Sediment mit vielen Leukocyten und vereinzelt Erythrocyten, ziemlich reichlich Urate. Cystoskopisch diffuse Cystitis bei normalen Ausscheidungsverhältnissen bei der Chromocystoskopie. Blasenspülungen.

6. 10. Beschwerden von seiten der Blase zurückgegangen, kein Eiweiß mehr, spärlich leukocytäres Sediment. Senkungsreaktion 12 mm. Steht auf.

Plötzlich sehr schmerzhafte Schwellung und Rötung über der linken Großzehe und Fußrücken. Es wird zunächst an Thrombophlebitis oder Infektarthritis gedacht. *Rötung und Schwellung* lokalisieren sich am folgenden Tag auf das *Grundgelenk der großen Zehe*. Röntgenbefund negativ, Senkung 22 mm, Leukocyten 8900, keine Tophi. \bar{U} im Blut 6,3 mg.-%.

12. 10. Monarthrit im Abklingen, Bewegung schon wieder möglich.

17. 10. Blut- \bar{U} 4,9 mg.-% bei purinfreier Kost. Senkung 9: 18 mm (1. und 2. Std.).

Es ist ohne weiteres einleuchtend, daß derart leichte und rasch abklingende Anfälle in häuslicher Behandlung sowohl vom Pat. als auch vom Arzt leicht übersehen werden können. Sie lassen sich aber als Gicht diagnostizieren, sofern man an die Möglichkeit dieser Erkrankung denkt und etwa die *Hyperurikämie* sucht. Es darf nicht vergessen werden, daß die Gicht gelegentlich ein ausgesprochen *oligosymptomatisches Krankheitsbild sein kann*.

Fünftes Beispiel: Initiale Gicht bei einem Allergiker mit Herdinfekt (Bronchiektasie).

D. A., 45jähriger (geb. 1894), 167 cm großer, 77,6 kg schwerer Mann. Leidet seit vielen Jahren an asthmatischen Beschwerden. Mit 39 Jahren Ekzem am rechten Fuß und an den Armen.

Im Winter 1938/39 ziemlich starker Husten.

1939, Mitte Mai *erstmalig starke Schmerzen in den Grundgelenken beider Großzehen*. Wird am 23. 6. wegen Bronchitis der Klinik zugewiesen. Zu Hause Temperatur bis 38,5, hustet viel morgens, viel Auswurf, etwa $\frac{1}{2}$ Glas täglich.

Es besteht ein ausgesprochen bronchitischer Befund in den hinteren unteren Lungenpartien beidseits. Die Lipiodolfüllung zeigt links parakardial *Bronchiektasien* leichten Grades. Alter verkalkter tuberkulöser Spitzenprimärherd. Senkung 33/45 mm (1. und 2. Std.)

26. 6. *Nachdem Pat. seit 2 Tagen afebril ist, treten plötzlich starke Schmerzen im Grundgelenk der linken Großzehe auf*. Haut darüber gerötet und heiß. Senkung 47:53 mm. Bleibt afebril. Blut- \bar{U} 3,6 mg.-%. Immer noch reichlich Rasselgeräusche in den basalen Lungenpartien beidseits.

30. 6. Linke Großzehe immer noch druckempfindlich. Im *Sprunggelenk rechts* ebenfalls Schmerzen und leichte Schwellung. Hat seit 26. 6. purinfreie Kost.

1. 7. Blut- \bar{U} 4,6 mg.-%.

8. 7. Entlassung nach Hause nach völligem Abklingen der Gelenkbeschwerden.

Bei einem als Asthmatiker und Ekzematiker bekannten 45jährigen Mann tritt im Verlauf der Exacerbation einer chronischen Bronchitis bei *Bronchiektasien* ein typischer, kurz dauernder Gichtanfall ein, *ohne begleitende Hyperurikämie*. Erst einige Tage nach Einsetzen des Anfalls wird ein leicht erhöhter Blut- \bar{U} -Wert festgestellt. Es handelt sich auch hier offenkundig um die Erfassung eines relativ frühen Stadiums der Krankheit.

Die Gicht ist in diesem Falle zweifellos nur entdeckt worden, weil der Kranke im Augenblick des Anfalls aus anderen Gründen auf der Klinik lag und weil daselbst ein besonderes Augenmerk auf diese Krankheit gerichtet worden ist. Es unterliegt keinem Zweifel, daß derartige Fälle in praxi oft erst sehr viel später entdeckt werden.

Sechstes Beispiel: Auslösung des ersten Anfalls durch (Nieren)-Operation.

Die Gicht geht nach dem ersten Anfall verhältnismäßig rasch aus dem eigentlichen *Anfallsstadium*, d. h. aus dem Zustand, in welchem das relative Wohlbefinden nur durch seltene, kurz dauernde Anfälle unterbrochen wird, in ein *subchronisches Stadium* über. Die einzelnen Anfälle sind nicht mehr so scharf abgesetzt; häufig ist das Intervall nicht mehr ganz beschwerdefrei.

M. L., geb. 1888, Spengler, pyknisch-athletischer Typ. Vater starb an Lebercirrhose, keine Gicht. Ein Bruder lebt, *leidet an Gicht*.

1927. Mit 39 Jahren *Ekzem*. Sonst stets gesund und leistungsfähig. (Militärdienst ohne Beschwerden.)

1937. Ein *Ureterstein* führt zu Pyelitis und Pyelonephritis, so daß eine Nephrektomie links ausgeführt werden muß.

In *unmittelbarem Anschluß an die Nephrektomie* Anfall von Schmerzen und Schwellung in beiden Sprunggelenken. *Dieser Anfall wird rückblickend, auf Grund späterer Erfahrung, vom Kranken selbst als sicherer, durchaus typischer Gichtanfall angesprochen. Also erstes Auftreten einer typischen Gichtmanifestation im Anschluß an eine Operation.*

1939. Januar wieder Gichtanfall. Es stehen im Vordergrund die *Sprunggelenke*, dann die Kniegelenke; die Großzehengrundgelenke sind ebenfalls beteiligt, verursachen jedoch geringere Schmerzen. Es treten zu dieser Zeit *erstmalig Tophi* an beiden Ohrmuscheln auf. Besserung durch Diät. Im Sommer Schmerzen im rechten Handgelenk, *ohne* Schwellung.

1940. 9. 11. neuer Anfall, Schmerzen und Schwellung in beiden Knien, dann im rechten Handgelenk, im rechten Sprunggelenk mit höchstgradiger, funktioneller Behinderung. Es folgt das rechte Ellbogengelenk, dessen Entzündung rasch wieder zurückgeht, während die Affektion der übrigen Gelenke fortdauert.

16. 12. Eintritt in die Klinik: 168 cm groß, 84 kg schwer. Herz von normaler Größe und Konfiguration. Ekg ohne Besonderheiten. Auch sonst keine wesentlichen pathologischen Veränderungen an den inneren Organen. Blutdruck dauernd um 140/80. Hb. 101%.

Abb. 6, S. 881 zeigt, welche Gelenke befallen sind und in welcher Stärke. Dazu ist zu sagen, daß die betreffenden Gelenke zu Beginn stets äußerst schmerzhaft waren, oft so schmerzhaft, daß der Druck der Bettdecke nicht ertragen wurde. Es bestand meist erhebliche, zum Teil teigige Schwellung der ganzen Gelenkgegend, Rötung und Spannung der Haut und *pralle Füllung der Hautvenen*. 1941: Im Februar und März gehen die Gelenkbeschwerden allmählich zurück. Am 4. April akute Exacerbation, wobei das rechte Kniegelenk befallen wird. 4 Wochen später ist Pat. praktisch beschwerdefrei.

Zusammenfassung: Bei einem Mann, dessen Bruder an *echter Gicht* leidet, der selbst mit 39 Jahren an *Ekzem* gelitten hatte, der wegen Pyonephrose, bedingt durch *Ureterstein*, mit 49 Jahren nephrektomiert worden ist, tritt *erstmalig* im Anschluß an diese Operation ein *typischer Gichtanfall* in beiden Sprunggelenken auf. Nach 2 Jahren abermals typischer Anfall. Nunmehr Entwicklung von *Ohrtophi*. Kaum ein weiteres Jahr später tritt der nächste Anfall zwar noch *akut in Erscheinung*, geht aber unter *polyarthritischer* Entwicklung in einen subakuten Zustand von nahezu *6 Monaten Dauer* über, nachdem der erste Anfall erst 5 Jahre zurücklag. Die Nephrolithiasis ist wohl in diesem Zusammenhang als gichtische Erscheinung aufzufassen, in diesem Fall also erstes greifbares Zeichen der Gicht. Die Auslösung des Anfalles durch ein Operationstrauma ist ein typisches Ereignis.

Auf *Colchicintherapie* gingen die akuten Erscheinungen jeweils rasch zurück, ohne daß durch dieselbe aber der \bar{U} -Spiegel wesentlich beeinflusst wurde, während Wärmebehandlung, z. B. Antiphlogistin, die Gelenkschmerzen nur wenig besserte.

In diesem Fall sind über lange Zeit hin die Blut- \bar{U} -Nüchternwerte sowie die \bar{U} -Werte im Urin fortlaufend bestimmt worden. Die Ergebnisse sind in

Abb. 39, S. 959 graphisch dargestellt (Gesamtausscheidung, sowie Clearance-Werte). Eine Beziehung zwischen Intensität der Gelenkbeschwerden und \bar{U} -Ausscheidung ist unverkennbar.

Siebentes Beispiel: Auftreten der Gicht erst in höherem Alter.

St., O., geb. 1876, Techniker. 164 cm groß, 67 kg schwer, *Pykniker, starker Fleischesser*, Alkoholgenuß mäßig. Mit 20 Jahren Höhenkur von $\frac{1}{2}$ Jahr Dauer wegen Lungentuberkulose. Mit 31 Jahren Meningitis serosa.

Erster Gichtanfall 1937 im 61. Altersjahr. Plötzlicher Beginn am Abend des 5. Juli im linken Großzehengrundgelenk. Pat. kann am nächsten Morgen den Schuh nicht anziehen. Zwei Tage später gleicher Zustand an allen Zehen und Schwellung über dem Fußrücken. Durch Bluteigel keine Besserung.

Einlieferung in die Klinik: Temperatur 37,6, Senkung 49:55 mm. Schwellung und mäßige Rötung über beiden Sprunggelenken und den Gelenken des Mittelfußes beidseits. Hochgradige Einschränkung der Bewegung. Gute Pulsation der Art. dorsalis ped. beidseits. Anfangs Blutdruck 170/80, später 125/80. Herzaktion o. B., leichte Verbreiterung des Herzschattens. Ekg: Sinusbradykardie, Hyperfunktionslinkstyp mit Myokardschädigung.

Konzentrationsfähigkeit der Nieren im Wasserversuch herabgesetzt, maximale Konzentration 1018, Verdünnung bis 1001.

Die Diagnose schwankt zunächst zwischen *Arthritis urica* und *Infektarthritis bei allgemeiner Arteriosklerose*. Krankheitsverlauf und Verhalten der \bar{U} sprechen eindeutig im Sinne einer Gicht. Die Schmerzen und Schwellungen der Gelenke klingen in wenigen Tagen ab, werden aber wenig beeinflußt durch Atochinol und Pyramidon.

Die \bar{U} -Werte bei purinfreier Kost bewegen sich zwischen 5,0 und 6,2 mg-%. Die einzelnen Harnportionen werden getrennt aufgefangen und in jeder das spezifische Gewicht bestimmt; jeweils bei derjenigen mit dem höchsten spezifischen Gewicht wird die \bar{U} quantitativ bestimmt zwecks Ermittlung der Konzentrationsfähigkeit der Nieren für \bar{U} . Die Mehrzahl der gefundenen Werte bewegen sich zwischen 30 und 40 mg-%, sind also niedrig. In einzelnen Proben werden jedoch wesentlich höhere Konzentrationen gefunden. Höchstwert 76 mg-%.

Besonderheiten des Falles. Erster leichter Gichtanfall im Alter von 61 Jahren; deutliche Hyperurikämie, Konzentrationsfähigkeit der Nieren für \bar{U} erhalten.

Achtes Beispiel: Übergang einer Anfallgicht in die chronische Form.

Anfallsauslösung durch interkurrente Bronchopneumonie.

A., E., geb. 1876, Landwirt und Wirt.

10 Geschwister frei von Gicht. Eine Kusine leidet an Gicht.

Aus scheinbar voller Gesundheit trat beim Patienten erstmals

1902, also im 26. Lebensjahr, eine entzündliche Schwellung beider Sprunggelenke auf, mit besonderer Beteiligung des linksseitigen, wobei noch im gleichen Anfall beide Knie- und Handgelenke ergriffen wurden.

1904 im Frühjahr und im Herbst je ein Schub unter Beteiligung von Großzehengrundgelenken, Sprunggelenken. Schmerzen auch in der Halswirbelsäule. *Die Anfälle traten jeweils plötzlich und in der Nacht in Erscheinung.*

1911 erstmals *Tophi an den Ohren* bemerkt und später *größere Tophi am Olecranon beidseits* (Bursae).

1913 Anfälle in Finger- und Handgelenken. Von diesem Zeitpunkt an war Pat. jeweils 2 Monate im Jahr wegen der Gelenkschmerzen arbeitsunfähig.

1923 klagte er erstmals über die Beteiligung der *Hüftgelenke* (sehr seltene Lokalisation gichtischer Arthritis).

1933 stellen sich auch weitere *Tophi an den Ohren* ein, ebenso an den *Fingern*. Das kreibige, krümelige Material der Tophi gibt die *Murexidprobe*. Zu dieser Zeit Blut- \bar{U} : 3,4—4,4 mg-%.

Im gleichen Jahr tritt ein typischer schwerer Schub auf *im Abklingen einer Bronchopneumonie*.

1939. Länger dauernder Aufenthalt auf der Klinik, wobei ein *subchronischer entzündlicher Zustand zahlreicher Gelenke* beobachtet wird. Es besteht ein Dauerzustand von Schmerzen und Schwellungen, aber die Erscheinungen schwanken doch für jedes einzelne Gelenk. Ein anfallsweiser oder schubweiser *Gesamtverlauf* kann nicht mehr erkannt werden, doch treten für jedes Gelenk je freie Intervalle, gefolgt wieder von längeren Schmerzperioden auf. Die schmerzfreien Perioden sind in der Regel *kürzer* als die schmerzhaften des gleichen Gelenkes.

Der Gesamtzustand ist als chronisch, die Beteiligung der einzelnen Gelenke aber immer noch als intermittierend zu bezeichnen.

An weiteren pathologischen Veränderungen bot der Patient bei zugegebenem Alkoholabusus eine *Achylia gastrica*. Seit 1933 Blutdruck von 190/100. Im Ekg Linkshyperfunktionstyp mit Sinustachykardie, Verlängerung der UZ auf 0,2. 1939 Ekg-Befund: Herzmuskelschädigung. Herz an der Grenze der hämodynamischen Dekompensation. Ausgesprochene Hirnarteriosklerose mit Logorrhöe und arteriosklerotischer Demenz.

Von besonderem Interesse ist in diesem Falle das Verhalten der Blut- \bar{U} . Sie liegt 1933 mit 4,4 mg-% nur wenig über der Norm, nachdem also die Gicht bereits 31 Jahre bestanden hatte und nachdem seit 22 Jahren Tophi nachweisbar waren! 1939, zu Beginn des schweren Schubes, betrug der Blut- \bar{U} -Wert 8,4, hielt sich bei vielen Kontrollen häufig auf 6, ging aber gelegentlich bis auf 3,1 hinunter.

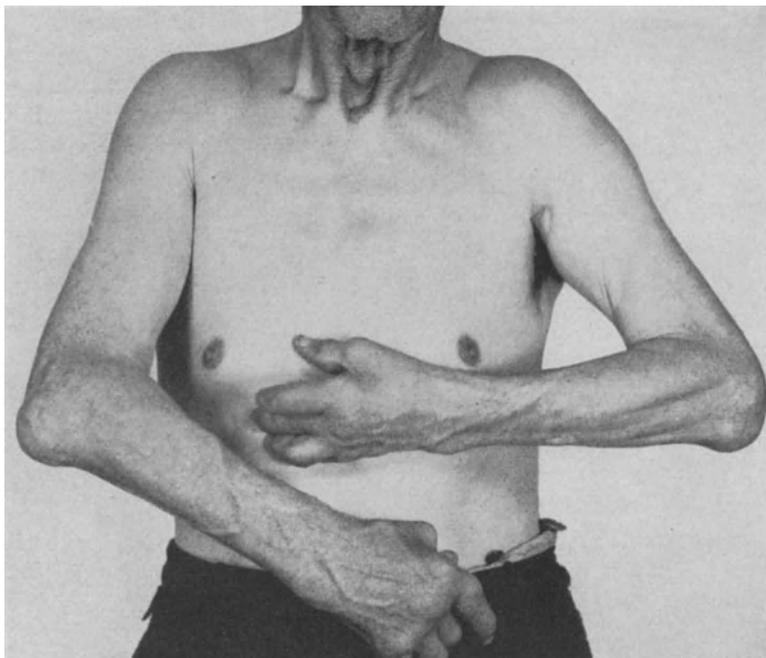


Abb. 3. A., E., 64jährig. Große Gichtknoten im Bereich des Olecranon beidseits.

Zusammenfassung und Besonderheiten: Die Gicht tritt im 26. Lebensjahr durch *typischen Anfall* in Erscheinung. Die ersten *Tophi* an der Ohrmuschel entwickeln sich erst *9 Jahre nach dem ersten Anfall*. Nach einer Dauer der Gicht von 31 Jahren, liegen außerhalb eines eigentlichen Anfalles die Blut- \bar{U} -Werte mit 4,4 mg-% nur wenig über der Norm.

Die arteriosklerotischen Veränderungen am Zirkulationsapparat, vor allem die atheromatöse Schädigung des Herzmuskels und des Cerebrums, sind zwar für das Alter von 64 Jahren recht ausgesprochen, können aber in Anbetracht des Berufes (Gastwirt) auch nicht als Ausnahmeerscheinung bewertet werden. Der Fall bildet immerhin einen Hinweis auf sehr ausgesprochene Atheromatose im Verlauf der Gicht, wie sie von vielen Autoren immer wieder hervorgehoben wird (vgl. S. 904).

Neuntes Beispiel: Gicht mit Nephrosklerose und Diabetes mellitus. Tod an Urämie.

M., J., geb. 1875, Fahrknecht. Seit 1927 in Beobachtung. Vater mit 49 Jahren an *Apoplexie* gestorben, litt an *Diabetes*, war *Trinker*.

Pat. ist mittelgroß, kräftig, mäßig adipös, pyknisch-athletisch, Trinker, geschieden. Nie krank. 5 Kinder starben in jungen Jahren.

Seit 1924, also seit dem 49. Lebensjahr, treten *anfallsweise im Winter* Schmerzanfälle in den *Grundgelenken beider Großzehen* auf. Die Anfälle dauern je nur 3 Tage, verlaufen ohne Fieber, gehen mit Schwellung und Rötung der Haut über den Gelenken einher, die Haut fühlt sich dabei sehr heiß an. Schon damals wird Glucosurie und Blutdrucksteigerung festgestellt.

1925 und 1926 *gleichartige* Anfälle je zur *gleichen* Jahreszeit.

1927, November. Beginn des Anfalls *plötzlich* am 8. November, wie immer *in beiden Großzehen*. Nach 10—12 Tagen „fuhr es in beide Knie“, unter Schwellung derselben, Rötung und sehr starken Schmerzen. Pat. behandelte sich zunächst wie früher mit Hausmitteln, heißem Öl usw. Da die von Tag zu Tag immer wieder erhoffte Besserung diesmal nicht eintritt, Einweisung in die Klinik am 25. 11. (mit 52 Jahren).

Afebril, Puls 80; linke Großzehe zeigt über dem Grundgelenk Schwellung, Rötung, Hitze. Jede Bewegung ist äußerst schmerzhaft. Rechte Großzehe frei. Rechtes Knie: Suprapatellargegend etwas geschwollen, nicht gerötet, fühlt sich aber warm an, keine Fluktuation. Bewegungen stark eingeschränkt. Schon am folgenden Tag ist die *linke Großzehe* in gleicher Weise beteiligt wie die rechte. Alle übrigen Gelenke frei. Nach 4 Tagen ist die Schwellung der befallenen Gelenke zurückgegangen, ebenso die Rötung; die Gelenke fühlen sich noch wärmer an und der Schmerz ist noch sehr stark. Keine Schuppung.

6 Atophaninjektionen haben keinen Erfolg, ebensowenig 3×2 Tropfen Tet. Colchici, auch nicht bei Steigerung der Dosis während weiterer 4 Tage. Das refraktäre Verhalten der Arthritis gegenüber Colchicin bildet das einzige Moment im Krankheitsbild, das zur Annahme einer Gicht nicht paßt. Die Gelenkerscheinungen sind aber gegenüber Natrium salicylicum, 6×1 g, und gegen Novatophan ebenso refraktär. \bar{U} im Blut liegt bei purinfreier Kost dauernd zwischen 6 und 10 mg-%, Albuminurie von $2-4\frac{0}{100}$, Zucker 1,4—2,0%. Blutdruck 170/100. Blutbild ohne Besonderheiten, außer Eosinophilie von 15% bei 8500 Leukocyten, ohne daß Darmparasiten gefunden werden können,

Die Diagnose lautet damals: Nephrosklerose, Arthritis urica (Retentionsgicht?).

1928 sind schon erhebliche Gelenkveränderungen direkt und röntgenologisch nachweisbar (*Knochenursuren*). Es sind befallen: beide Großzehengrundgelenke, 4. und 5. Zehe, beide Fußgelenke, beide Kniegelenke; alle Gelenke rechts stärker als links.

Der Diabetes ist dauernd *leicht*. Nüchternblutzucker um 150 mg-%, meist niedriger. Glucosurie besteht nur zeitweise. Es handelt sich aber *nicht* um einen *renalen Diabetes*, wie dies der Verlauf der Blutzuckerkurve bei Doppelbelastung mit je 20 g Glucose eindeutig zeigt. Blutdruck 200/130. Entsprechende Linkshypertrophie des Herzens mit charakteristischem Ekg (Linkshyperfunktionstypus).

1931. Unter Andauern all' der genannten Erscheinungen steigt der Rest-N auf 60 bis 70 mg-%, die Leber ist nun derb, etwas vergrößert. Es tritt verstärkte Bauchvenenzeichnung auf. Ekg: Sinusbradykardie, Linksüberwiegen. Blutdruck 185/120, *Hyposthenurie*, spezifisches Gewicht des Urins um 1010, vereinzelte granuliert Zylinder.

1932. Es kommen zu den früher befallenen Gelenken hinzu *alle* Zehengrundgelenke, beide Hand- und zahlreiche Fingergelenke, endlich beide Ellbogen.

1933. Pat. wird diesmal *präurämisch* eingewiesen. Rest-N 122, Blut- \bar{U} 5,7 mg-%, Alkalireserve 30 Vol.-%. Große Atmung. Hyposthenurie 1010—1013. *Tod an urämischem Koma*.

Die *Autopsie* (Prof. v. MEYENBURG) ergibt im wesentlichen:

Arthritis urica fast aller Gelenke, ausgedehnte Uratablagerungen, besonders in den Strecksehnen und Sehnnenscheiden der Füße und in den Kniegelenkmenisci. Pankreaszirrhose. *Allgemeine Arteriosklerose*. Arteriolsklerotische Schrumpfniere. Arteriolsklerose von Milz und Leber. Cor bovinum: exzentrische Hypertrophie beiderseits, besonders links, braune Atrophie des Myokards. *LAENNECSche Lebercirrhose*. *Gastritis chronica* mit Ulcusnarbe. Rote Lungeninduration, substantielles Lungenemphysem. Weiße Erweichungsherde im linken Corpus striatum. Allgemeine Adipositas.

Bei dem mit 58 Jahren verstorbenen Mann ergibt sich also neben typischer polyarthritischer Gicht mit Uratablagerungen in fast allen Gelenken eine große Zahl weiterer Veränderungen, vor allem die *allgemeine Arteriosklerose*, die über sklerotische Schrumpfniere und Urämie zum Tod geführt hat. Außerdem finden sich *LAENNECSche Lebercirrhose* und chronische Gastritis als Ausdruck des *Potatoriums*, eine Pankreaszirrhose bei leichtem Diabetes mellitus.

Das Zusammentreffen von Gicht und Diabetes mellitus beim gleichen Individuum ist nicht selten; noch häufiger finden sich diese Stoffwechselkrankheiten bei verschiedenen Gliedern derselben Familie (vgl. S. 916). Charakteristisch ist auch das frühzeitige Auftreten der Arteriosklerose. Nach dem Sektionsprotokoll stellt die arteriolsklerotische Schrumpfniere die eigentliche Todes-

ursache dar. Es ist dabei zu berücksichtigen, daß sowohl die diabetische wie wahrscheinlich auch die gichtische Stoffwechselstörung an sich infolge vorwiegend glomerulärer Veränderungen (diabetische Glomerulosklerose nach KIMMELSTIEL, gichtische Glomerulosklerose) zur Niereninsuffizienz und zum Tod an Urämie führen können (vgl. S. 900ff.). In unserem Falle ist jedoch schon aus klinischen Gründen die Möglichkeit, daß die Gicht allein die Nierenveränderungen erzeugt habe, auszuschließen: Die Blutdrucksteigerung war schon während der ersten Anfälle festgestellt worden. Wahrscheinlich aber wurde die Arteriosklerose in ihrer Entwicklung durch Gicht und Diabetes *begünstigt*.

Die Gicht ist im 49. Lebensjahr des Patienten in Form *monartikulärer* bzw. zunächst oligartikulärer Anfälle in Erscheinung getreten: Beginn am rechten Großzehengrundgelenk, später folgt das linke. Schon nach *drei Jahren* beteiligen sich auch *weitere Gelenke* wie Sprunggelenk, Knie, linke kleine Zehe, und schon ein Jahr später ist die Krankheit in ausgesprochenstem Maße *polyartikulär*. Im 6. Jahr ihres Manifestwerdens hat hier die Gicht also schon sehr zahlreiche Gelenke, nicht nur der unteren, sondern auch der oberen Extremitäten in Mitleidenschaft gezogen, in der Weise, daß die erstbefallenen und früher beteiligten Gelenke sich an den Anfällen in der Regel stets auch wieder beteiligen, daß aber immer neue Gelenke ergriffen werden.

Die ersten Anfälle traten ausgesprochen *im Winter* in Erscheinung, meist Ende Januar, später auch schon im Herbst. Erst im letzten Lebensjahr traten die Schmerzen bereits im Sommer auf. Während die Anfälle *von kurzer Dauer* und *zunächst scharf gegenüber den Intervallen abgesetzt* waren, auch keine Klinikbehandlung notwendig machten, wurden dieselben schon im 3. Jahr der Gichtmanifestation von einer Dauer und Stärke, daß sie zunächst einen Klinikaufenthalt von 5 Wochen veranlaßten, während sich später ihre Dauer auf 2 bis 3 Monate ausdehnte. Die Intensität der Gelenkerscheinungen nahm aber im allgemeinen ab, wofür Patient nun auch im Intervall nicht mehr ganz frei von Beschwerden blieb.

III. Die Krankheitserscheinungen der Gicht im einzelnen.

1. Das prämorbid Stadium.

Diese, von [HENCH (2) u. a.] auch als „larviertes“ bzw. „Larvenstadium“ der Gicht bezeichnete Vorperiode wird in der Regel erst retrospektiv als solche erkannt. Sie geht dem Stadium der Gichtanfälle definitionsgemäß voraus. Die Diagnose ist nur möglich, wenn bereits Tophi oder eine Hyperurikämie nachweisbar sind, was für erstere eine Ausnahme und für letztere jedenfalls nicht die Regel darstellt. Sie kann vermutet werden, wenn sich bei einem hereditär mit Gicht belasteten Mann gewisse Symptome einstellen, die an und für sich allerdings völlig uncharakteristisch sind. Die ältere französische Schule, vor allem BOUCHARD, zeichnete das Bild des zukünftigen Gichtikers bis in alle Einzelheiten. Zum Teil erkennen wir darin den Allergiker, der zweifellos unter Gichtpatienten häufig anzutreffen ist; zum Teil erscheint darin der ganze reichlich vage Formenkreis des „Arthritisme“, auf den wir im Abschnitt über die Heredität noch eingehen werden.

So anfechtbar diese Charakterisierung des prämorbid Stadiums auch sein mag, so ist doch nicht in Abrede zu stellen, daß gewisse Erscheinungen dem Auftreten der Gichtanfälle häufig jahrelang vorausgehen. Dazu sind Muskelkrämpfe, Lumbago, Gelenkschmerzen mäßiger Intensität und vielleicht gewisse häufig auftretende Verdauungsstörungen zu zählen. VOGL hat besonders auf

die sog. Crampusneurose als Vorläufer der Gicht hingewiesen, die sich in Form von Wadenkrämpfen äußert. Er stellte bei den davon Befallenen häufig eine Hyperurikämie fest.

2. Vorboten des Anfalls.

Der erste Anfall bricht in der Regel völlig unerwartet, wie ein Blitz aus heiterem Himmel, über den nichts ahnenden Kranken herein. Hat der Gichtiker aber einmal eine Reihe von Anfällen durchgemacht, so lernt er doch häufig aus gewissen, subjektiven Erscheinungen den Anfall fast mit Sicherheit vorauszusagen und er hofft wohl, bei Beachtung dieser Symptome das drohende Unheil noch rechtzeitig durch therapeutische Maßnahmen abwenden zu können.

In der Regel machen sich eine bis mehrere Wochen vor dem Anfall Symptome von seiten des Verdauungskanalns bemerkbar: Appetitlosigkeit, Völlegefühl im Oberbauch, Brechreiz. Wie TROUSSEAU bereits betont hat, ist indessen der Appetit launenhaft. Die Patienten empfinden oft ein ungestümes Verlangen nach stark gewürzten Speisen, wie Heringe, pikante Saucen, Senf usw., oder nach gewissen Weinsorten. Auch ein über das übliche Maß hinausgehendes Bedürfnis zu rauchen wird nicht selten als Prodromalerscheinung beobachtet. Es besteht meist Verstopfung, seltener Diarrhöe.

Einige Tage vor dem Anfall fällt sodann der Umgebung des Gichtpatienten ein Wechsel der Stimmung auf. Der sonst konziliante Kranke wird mürrisch, gereizt, ungeduldig; der Schlaf ist meist gestört, unruhig. Gelegentlich schlägt die Stimmung unmittelbar vor dem Anfall wieder ins Gegenteil um, so daß der Patient besonders gut gelaunt und unternehmungslustig erscheint. LEWELLYN erwähnt einen Professor der Medizin, dessen Vorlesungen jeweils vor einem Anfall außergewöhnlich glänzend waren.

Manche Gichtpatienten geben als prämonitorisches Symptom Schweißausbrüche an. Einer unserer Kranken behauptet, er habe regelmäßig vor dem Anfall eine starke Absonderung von Fußschweiß, der sich durch einen, vom gewöhnlichen abweichenden, penetranten Geruch auszeichne.

Die Urinmenge sowie die Chlorid- und \bar{U} -Ausscheidung sind vor dem Anfall in der Regel reduziert.

Auch die Gelenke sind nicht selten der Sitz prämonitorischer Symptome. Manche Kranke können nicht nur den Anfall als solchen, sondern auch dessen Lokalisation voraussagen, da einige Tage vorher die Gelenke, die vom Anfall betroffen werden, leicht schmerzhaft sind und sogar etwas Rötung und Schwellung aufweisen können. Außer diesen Gelenksymptomen können auch unscharf lokalisierte Schmerzen in den Gliedern oder den Muskeln auftreten, die sich unter Umständen bis zu Krämpfen steigern.

Es ist klar, daß alle diese Vorboten des Gichtanfalls nicht als pathognomonisch gelten können, so daß ihre Deutung im Beginn des Leidens erst retrospektiv möglich ist. Nach einer Reihe von Anfällen lernen dann, wie erwähnt, die Kranken darauf zu achten; vor dem ersten Anfall ist die richtige Erkennung dieser Prodromalsymptome höchstens dann möglich, wenn bereits Tophi nachweisbar sind, was jedoch nur ausnahmsweise vorkommt.

3. Auslösende Ursachen.

Die genauere Betrachtung der den Anfall auslösenden Momente ist nicht nur nach praktisch-prophylaktischen und therapeutischen Gesichtspunkten von Wichtigkeit, sondern es kommt solcher Übersicht auch eine nicht zu unterschätzende *theoretische* Bedeutung zu; denn es scheint hier ein Weg gegeben, in das Wesen des Gichtanfalls tiefer einzudringen. Es muß hervorgehoben werden, daß der typische Gichtanfall ohne jede erkennbare Ursache in

Erscheinung treten *kann*. Häufig aber werden bestimmte auslösende Bedingungen angeführt, und zwar in ein und demselben Fall oft die gleichen mit stets gleichen Folgen.

Wir geben hier zunächst beschreibend und ohne auf die Deutung einzugehen die verschiedenen den Anfall auslösenden Momente wieder (vgl. S. 924 Allergie).

Die auslösenden Ursachen *des Anfalls* sind überaus mannigfaltig und so vielgestaltig, daß sie nur dann als solche anerkannt werden dürfen, wenn dieselbe Ursache bei ein und demselben Pat. oder bei einer Reihe von Pat. immer wieder zu Anfällen führt. Die Noxen sind einerseits *chemisch-alimentär*, wie Getränke und Speisen der verschiedensten Art, ferner gewisse Medikamente sowie ganz besonders bakterielle Infektionen; andererseits sind es *physikalische* Einwirkungen, Kälte, mechanische Belastung der Gelenke, Traumen usw. Die *Jahreszeit* ist von Einfluß als Ausdruck einer ganzen Reihe von Wirkungen, innerhalb der Jahreszeit die *Tageszeit*. Nicht unwesentlich sind *psychische* Momente, geistige Arbeit als solche, Affekte usw.

Nach den Dichtern der Alten ist die Gicht eine Tochter des Bacchus und der Venus, nicht nur der Anfall, sondern auch die Gesamtkrankheit. „In der Medizin ist keine Wahrheit fester gestellt als die, daß der Genuß gegorener, bzw. gebrannter Getränke die mächtigste prädisponierende Ursache der Gicht ist“, schreibt ein so guter Kenner der Gicht wie GARROD. Aber mit der Mehrzahl der Autoren teilt er die Auffassung, daß *nicht der Alkohol* als solcher und *nicht* der Gehalt desselben in einem Getränk für die Auslösung des Anfalls maßgebend sei. Destillierter Spiritus scheint im allgemeinen einen Anfall nicht auszulösen. So wird in Schottland und Irland, wo Whisky das Hauptgetränk darstellt, Gicht selten gefunden. VAN SWIETEN will beobachtet haben, daß die Gicht in Holland wenig bekannt gewesen sei, bis an Stelle des bis dahin getrunkenen sehr starken Biers *Wein* eingeführt wurde. Der Wein wirkt denn auch nach allgemeiner Erfahrung besonders stark anfallsauslösend, vor allem feine Weinsorten. Besonders gefürchtet ist der *rote Burgunder*; sodann der Champagner, der Portwein usw.

Italienische Autoren führen an, daß in ihrem Lande Gicht häufiger als nach Weingenuß durch *Tomaten* und *Gurken*, auch saure Gurken, Obst, Gemüse zur Auslösung komme. Auch Anfälle nach Genuß von Bohnen wurden beobachtet. Genuß von *Spargeln* wird von HOEGLER in einem Fall als auslösendes Moment erwähnt.

Von sehr vielen Autoren wird dem *Fleischgenuß* eine wichtige, ja entscheidende Rolle in der Entstehung der Gicht und in der Auslösung des Anfalls zugewiesen, wie ja England mit seinem hohen Fleischgenuß als das typische Land der Gicht gilt. Von den Fleischsorten sind es wiederum die kernreichen inneren Organe, wie Leber, Nieren und vor allem Milken (Thymus), die als besonders gefährlich bezeichnet werden. Daß mäßige Lebensweise und Verminderung des Fleischgenusses häufig einen überaus günstigen Einfluß auf den Ablauf der Gicht im Einzelfall ausüben, ist jedem Arzt geläufig.

Die Beziehung zwischen Fleischgenuß und Gicht ist aber nicht derart direkt, daß jeweils etwa nach Belieben durch Belastung des Gichtkranken mit kernreichem Fleisch ein Anfall ausgelöst werden könnte, wie dies in fast spezifischer Weise bei bestimmten Kranken durch gewisse Weinsorten und oft nur durch diese möglich ist.

Diese Beobachtungen sind es, die eindringlich auf die *Allergie*-bedingten Auslösfaktoren des Gichtanfalls hinweisen.

Unter den *Medikamenten* wirken gelegentlich anfallsauslösend: eiweißhaltige Präparate (in seltenen Fällen Insulin, ferner Leberextrakte, die wohl immer Spuren von Eiweiß enthalten), Vitamin B₁, das neuerdings therapeutisch bei Gicht verwendet wird, Ergotamin (Gynergen), das die \bar{U} -Ausscheidung herab-

setzt, sowie alle diejenigen Präparate, welche starke Verschiebungen im Wasserhaushalt hervorrufen (HENCH): Quecksilberdiuretica (Salyrgan), Decholin usw. In analoger Weise wirken wahrscheinlich kräftige Laxantien, Blutungen, Aderlaß, Transfusionen.

In besonders hohem Grade anfallsauslösend erweisen sich nach unserer Erfahrung *akute Infekte* (Angina, Bronchitis, Pneumonie, Pyelitis usw. vgl. Kasuistik).

Nach *Operationen* werden bei Gichtkranken häufig Anfälle beobachtet (Endoallergene?).

Physikalische auslösende Momente: *Kältewirkung* wird verantwortlich gemacht für die bedeutend größere Häufigkeit der Anfälle im *Winter*, ihr Wiederaufflackern bei Eintritt kalter Witterung. — *Badekuren* können — so wohltuend sie in gewissen Stadien der Gicht sich auswirken — gelegentlich Anfälle hervorrufen. — Häufig wird der Anfall durch körperliche Überanstrengung ausgelöst, durch langes ungewohntes Herumgehen auf hartem Weg: die sog. Ausstellungsgicht der Besucher von irgendwelchen Schaustellungen, die in weitläufigen Anlagen untergebracht sind.

Die *Stunden kurz nach Mitternacht*, zu welcher Zeit der Gichtanfall klassischerweise so häufig eintritt, werden als Zeitpunkt der Höhe der Resorption angesprochen. Es mag aber auch sein, daß in dieser Periode der Ruhe, der Retablierung des Organismus, in der sog. histotropen oder trophotropen Phase nach W. R. HESS, die Bedingungen für die Auslösung des Anfalls besonders günstig sind.

Endlich kommt *psychischen Faktoren*: Aufregung, Freude oder Enttäuschung oder auch stärkere geistige Anstrengung für die Auslösung des Anfalls bei bestimmten Krankheiten eine besondere Bedeutung zu. So schreibt schon SYDENHAM über das Auftreten der Anfälle bei geistiger Arbeit, die gerade in seinen Studien über die Gicht bestand:

„Da ich aber bei dieser Arbeit meinen Geist sehr anstrengte, und alle meine Gedanken auf diesen Gegenstand richtete, so bekam ich dadurch selbst einen Gichtanfall von solcher Heftigkeit, wie ich ihn noch nie gehabt, so daß dieser Umstand mich bestimmte, diese Studien, selbst gegen meinen Willen, auszusetzen, für meine Gesundheit zu sorgen, und vorläufig mit der teilweisen Bearbeitung dieser zwei Krankheiten zufrieden zu sein.“
„So oft ich zu meinen Studien zurückkehrte, kehrte auch die Gicht zu mir zurück.“

Es ist aber hervorzuheben, daß der Gichtanfall auch ohne erkennbare Veranlassung in Erscheinung treten kann. In solchen Fällen muß das auslösende Moment so geringfügig, bzw. die Bereitschaft zum Anfall so weit gediehen sein, daß unmerkliche Ursachen denselben auslösen.

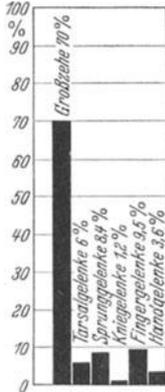
4. Der akute Gichtanfall.

a) Lokalisation.

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle lokalisiert sich der akute Gichtanfall in einem *Gelenk*. Auf die seltene Lokalisation in einem Tophus werden wir in einem folgenden Abschnitt eingehen.

Beim *ersten Anfall* wird am häufigsten das Metatarsophalangealgelenk der Großzehe betroffen, was differentialdiagnostisch von größter Bedeutung ist. Bei 30 eigenen Fällen, bei denen zuverlässige Angaben erhältlich waren, wurde das Großzehengelenk 22 mal zuerst befallen. BRÖCHNER-MORTENSEN (3) gibt in seiner 1941 erschienenen, ausgezeichnet dokumentierten Arbeit an, daß unter 83 Fällen 58mal (70%) das Großzehengelenk erstmals betroffen war. SCUDAMORE konnte bei 373 (72%) von insgesamt 516 Gichtpatienten die Lokalisation des ersten Anfalls im Großzehengelenk nachweisen, HENCH, VANZENT und NOMBARD bei 58 von insgesamt 100 Gichtikern; WILLIAMSON, der über ein Beobachtungsgut von 116 Gichtkranken verfügt, fand in 88% der Fälle das Großzehengelenk erstmals befallen.

Über die Lokalisation des ersten Anfalls in den verschiedenen Gelenken gibt Abb. 4 Aufschluß. Unter 30 eigenen Fällen war 5mal das Sprunggelenk, 3mal das Kniegelenk und sonst ausschließlich das Großzehengelenk erstmals befallen.



SCUDAMORE fand in seiner großen Zusammenstellung, die allerdings aus einer Zeit stammt, da man die Blut- \bar{U} noch nicht bestimmen und die Gichtdiagnose daher nicht mit derselben Sicherheit wie heute stellen konnte, folgende Gelenke zum erstenmal affiziert: Unter 516 Fällen 74mal die Metatarsalgelenke der Zehen II bis V, 75mal das Sprunggelenk, 16mal das Kniegelenk, 11mal Finger- und Mittelfinger- u. Ringgelenke, 4mal das Hand-, 2mal das Ellbogen-, 1mal das Schultergelenk. Es zeigt sich also eine ausgesprochene Bevorzugung der Gelenke der unteren Extremität und der distalen Gelenke. Diese Tatsache wird auch von WILLIAMSON hervorgehoben.

In der Regel wird während des ersten Anfalls nur ein einziges Gelenk befallen. Wo ausnahmsweise ein polyartikulärer Beginn vorkommt, können erhebliche differentialdiagnostische Schwierigkeiten entstehen. Dabei ist jedoch zu unterscheiden zwischen nur scheinbar polyartikulärem Beginn, bei welchem mehrere Gelenke rasch aufeinander folgend befallen werden, und dem gleichzeitigen Befallensein einer Reihe von Gelenken. Besonders häufig werden rasch hintereinander (ein bis wenige Tage Intervall) die beiden Großzehengelenke betroffen. Von der primär polyartikulären Gicht erwähnt

WILLIAMSON 4 Fälle (von insgesamt 116), die später durch Ausbildung von Ohrtophi mit Sicherheit

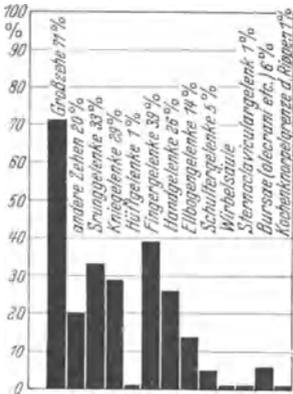


Abb. 5. Beteiligung der verschiedenen Gelenke, Schleimbeutel usw. bei der Gicht im Verlaufe der Krankheit (Zahl der Fälle in Prozenten der Gesamtzahl.) (Nach BRÖCHNER-MORTENSEN.)

als echte Gicht erkannt werden konnten: einen Fall, wo gleichzeitig beide Großzehengelenke, beide Sprunggelenke, sowie das linke Knie und der linke Zeigefinger ergriffen waren; einen zweiten, bei dem primär Hand- und Fußgelenke befallen waren, einen dritten, wo beide Fußgelenke, das rechte Knie-, das rechte Hand- und das linke Schultergelenk affiziert waren, und endlich einen vierten Fall, wo der erste akute Anfall gleichzeitig beide Kniegelenke, das rechte Sprung- und mehrere Finger- und Mittelfinger- u. Ringgelenke betroffen hatte.

Im weiteren Verlauf wird die Gicht in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle polyartikulär, wobei wiederum die Bevorzugung der distalen Gelenke augenfällig ist. In Abb. 5 ist die Beteiligung der einzelnen Gelenke graphisch dargestellt. Wirbel- und Hüftgelenke werden so selten befallen, daß man bei Erkrankung dieser Gelenke mit der Diagnose Arthritis urica zurückhaltend sein soll. Neben den Gelenken der unteren Extremität treten im weiteren Verlauf auch diejenigen der oberen stärker hervor, vor allem die Finger- und Mittelfinger- u. Ringgelenke. Das Metatarsophalangealgelenk der großen Zehe bleibt jedoch am häufigsten betroffen; auch in den Fällen, wo es während des ersten Anfalls verschont geblieben war, wird es später nicht selten doch noch ergriffen. So fand WILLIAMSON eine Beteiligung der Großzehengelenke im ersten Anfall, wie erwähnt, in 88%, im Gesamtverlauf dagegen in 95% der Fälle. Bei unseren 31 eigenen Fällen waren betroffen:

das Großzehengelenk 24mal,
 die übrigen Zehengelenke 4 „

das Kniegelenk	17mal
das Hüftgelenk	3 „
die Fingergelenke (bzw. Metakarpophalangealgelenke)	12 „
das Ellbogengelenk	9 „
das Schultergelenk	8 „
ein Halswirbelgelenk	1 „

Alle diese Gelenke waren im Verlaufe der Krankheit ein oder mehreremal Sitz einer akuten Entzündung. Die Zusammenstellung hat allerdings nur einen bedingten Vergleichswert, da die Dauer der Beobachtung in den einzelnen Fällen eine ganz verschiedene war. Der nämliche Einwand kann jedoch bei allen derartigen Zusammenstellungen erhoben werden. Die Bevorzugung gewisser Gelenkgruppen kommt aber trotzdem mit genügender Deutlichkeit zum Ausdruck.

b) Die zeitlichen Verhältnisse.

Alter zur Zeit des ersten Anfalls. Die Gicht kann in jeder Lebensperiode beginnen. Es ist jedoch auffallend, daß der erste Anfall äußerst selten vor der Pubertät auftritt und daß das Leiden in der großen Mehrzahl der Fälle erst nach dem 20. Lebensjahr einsetzt. Andererseits ist ebenso bemerkenswert, daß die Gicht nur in einem relativ kleinen Prozentsatz der Fälle nach dem 60. Lebensjahre beginnt und daß nach dem 70. Altersjahr kaum mehr mit der Entwicklung dieser Krankheit zu rechnen ist.

Ausnahmen von dieser Regel kommen nach beiden Seiten vor.

UMBER (6) berichtet über einen Fall von Säuglingsgicht. GARROD sowie EBSTEIN beobachteten echte Gichtanfälle im Alter von 9 Jahren. Auch DEBOUT, LECORCHÉ und ROSENSTEIN teilen Fälle von Gicht im Kindesalter mit. Einer unserer Patienten, dessen Vater schon an Gicht gelitten hatte, machte den ersten Gichtanfall mit 17 Jahren durch (vgl. S. 865).

Über den Beginn der Gicht in sehr hohem Alter berichtet BLACKMORE (78jähriger Patient), BRØCHNER-MORTENSEN (3) (71jähriger Mann) u. a. EBSTEIN gibt an, daß er nie einen Gichtkranken gesehen habe, bei dem der erste Anfall nach dem 60. Lebensjahr aufgetreten war. Unter unseren Fällen finden sich vier, bei denen die erste Attacke nach dem 60. Altersjahr eingesetzt hatte (im Alter von 61, 62, 65 und 70 Jahren).

Tabelle 1. Alter der Patienten beim ersten Gichtanfall
[nach BRØCHNER-MORTENSEN (3)].

Jahre	Absolute und relative Zahl der Kranken in jeder Altersgruppe						
	nach SCUD-AMORE 1816	nach STRAND-GAARD 1899	nach FUTCHER 1915	nach WILLIAM-SON 1920	nach COHEN 1936	nach BRØCHNER-MORTENSEN 1940	nach HILL 1938
0—10	1 = 0,2	0 = 0	0 = 0	0 = 0	0 = 0	0 = 0	%
11—20	12 = 2,3	7 = 6	1 = 1	0 = 0	4 = 6	2 = 2	
21—30	142 = 27,6	18 = 15	5 = 5	17 = 15	12 = 19	4 = 4	< 25 J. 2 = 3
31—40	194 = 37,7	40 = 33	17 = 19	43 = 37	23 = 36	25 = 26	25—35 J. 6 = 8
41—50	118 = 22,8	35 = 29	28 = 31	34 = 29	17 = 27	26 = 27	35—45 J. 24 = 33
51—60	38 = 7,4	10 = 8	25 = 27	21 = 18	6 = 10	24 = 24	> 45 J. 40 = 56
61—70	10 = 2	11 = 9	13 = 14	1 = 1	1 = 2	16 = 16	
71—80	0 = 0	0 = 0	3 = 3	0 = 0	0 = 0	1 = 1	
	515 = 100	121 = 100	116 = 100	92 = 100	63 = 100	98 = 100	72 = 100

Die Häufigkeit des Krankheitsbeginns in den einzelnen Dezennien ist aus Tabelle 1 zu ersehen, die wir der Arbeit von BRØCHNER-MORTENSEN entnommen haben. Dieselbe gibt auch die Ergebnisse anderer Gichtforscher wieder. Die

Mehrzahl der Autoren stimmen darüber überein, daß *die Gicht am häufigsten im vierten und fünften Dezennium beginnt*. Bei unseren eigenen 32 Fällen trat der erste Anfall 1mal im zweiten, 4mal im dritten, 7mal im vierten, 11mal im fünften, 4mal im sechsten und 4mal im siebenten Dezennium auf. Aus der Statistik von HILL geht hervor, daß *die Gicht vor dem 35. Lebensjahr relativ selten auftritt*.

Beim Vergleich der Statistik von SCUDAMORE aus dem Jahre 1816 mit derjenigen von BRÖCHNER-MORTENSEN (3) aus dem Jahr 1940 fällt auf, daß vor über 100 Jahren ein viel größerer Prozentsatz der Gichtkranken im jugendlichen Alter erkrankte als heutzutage. BRÖCHNER-MORTENSEN führt dies, zum Teil sicher mit Recht, auf die zunehmende Überalterung der Bevölkerung zurück, was zur Folge hat, daß heute eine relativ viel größere Zahl von latenten Gichtkranken das Manifestwerden ihrer Krankheit erleben als früher. Dadurch wird für die Gegenwart der Anteil der Jugendlichen unter den Gichtikern prozentual herabgesetzt. Durchaus entsprechende Beobachtungen sind bei Diabetespatienten gemacht worden.

Die Dauer des Anfalls. SYDENHAM macht hierüber folgende Angaben:

„Bei starken Konstitutionen, die noch wenig Anfälle durchgemacht haben, dauert der Anfall nicht länger als 14 Tage; bei fortgeschrittenem Alter und geschwächten Konstitutionen kann er 2 Monate währen; im hohen Alter und bei Konstitutionen, die durch vorhergegangene Gichtanfälle sehr heruntergekommen sind, kann die Krankheit bis tief in den Sommer hinein anhalten.“

Die Erfahrung, daß die ersten Gichtanfälle zwar qualvoll, aber von relativ kurzer Dauer sind, während die späteren oft weniger heftige Schmerzen verursachen, sich dafür aber über längere Zeiten erstrecken, ist immer wieder bestätigt worden. Im Beginn des Leidens kann sich der Gichtkranke zwei Wochen nach Einsetzen des Anfalls wieder völlig beschwerdefrei fühlen. Die besonders intensiven Schmerzen bei Beginn des Anfalls lassen in der Regel auch ohne Behandlung nach 3—4 Tagen, oder doch nach einer Woche, merklich nach. WILLIAMSON gibt an, daß bei seinen Patienten, welche den *ersten* Anfall im Spital durchmachten, die durchschnittliche Dauer des Spitalaufenthaltes 2 Wochen betrug; darunter befand sich allerdings ein Fall, der bereits mehrere Wochen zu Hause behandelt worden war und trotzdem noch einen Spitalaufenthalt von 20 Tagen nötig hatte. Bei den späteren Anfällen betrug die durchschnittliche Dauer des Spitalaufenthaltes 28 Tage; es handelte sich um relativ schwere Fälle.

Nicht selten wird nach dem Abflauen der akuten Entzündung eines Gelenkes bereits ein zweites, und kurz darauf ein drittes oder viertes Gelenk ergriffen; die einzelnen Attacken konfluieren gleichsam, so daß die Bestimmung der Dauer des einzelnen Anfalls nicht mehr möglich ist.

Gelegentlich kommen abortive Gichtanfälle vor, wo die heftigen initialen Schmerzen schon in der zweiten Nacht nicht wieder auftreten und der ganze Anfall nach wenigen Tagen beendet ist.

Das Intervall. Wie die Dauer, ist auch die Häufigkeit der Anfälle starken individuellen Schwankungen unterworfen. Nach dem ersten Anfall können Jahre verstreichen — in einem unserer Fälle 7 Jahre —, bis eine zweite Attacke dem Patienten sein inzwischen längst vergessenes Gelenkleiden wieder in Erinnerung ruft. Der zweite Anfall kann aber auch schon ein halbes Jahr, sogar wenige Monate oder Wochen nach dem ersten auftreten. In der überwiegenden Mehrzahl unserer Fälle konnten wir die Regel bestätigen, daß *das Intervall zwischen den ersten Anfällen im allgemeinen länger ist als zwischen den späteren*. Wie bereits erwähnt, sind die ersten Attacken in den meisten Fällen von kürzerer Dauer als die folgenden. Diese Tatsache allein genügt jedoch nicht, um die längere Dauer der schmerzfreien Perioden im Beginn des Leidens zu erklären. Auch die Häufigkeit der Anfälle ist in den ersten Jahren der Gicht meistens wesentlich geringer als im späteren Verlauf.

Ein weiterer Unterschied zwischen dem Intervall im Beginn und demjenigen in späteren Stadien des Leidens besteht darin, daß im ersteren der Gichtiker meist vollkommen beschwerdefrei ist und die Gelenkfunktion keinerlei Störung aufweist, während später sowohl die funktionellen als auch die anatomischen Gelenkveränderungen immer mehr auch nach den Anfällen bestehenbleiben.

HENCH (1) erwähnt einen Patienten mit beginnender Gicht, der sich während eines Intervalls an den olympischen Spielen auszeichnete!

Statistische Angaben über die Häufigkeit der Anfälle finden sich im Schrifttum sehr spärlich. Bei 66 von BRÖCHNER-MORTENSEN (3) beobachteten Gichtkranken erfolgten die Anfälle mehrmals jährlich in 13 Fällen, 1—2mal pro Jahr in 23, und etwa 1mal im Jahr in 18 Fällen, ferner 12mal in noch größeren Abständen. Bei 18 eigenen Fällen, von denen genaue diesbezügliche Angaben zu erhalten waren, traten die akuten Attacken in einem Drittel der Fälle 1—2mal pro Jahr auf, in einem weiteren Drittel mehrmals jährlich und in einem Drittel alle 2 bis 3 Jahre. Dabei ist aber zu berücksichtigen, daß die Attacken in den Fällen, wo sie sich während der Beobachtungszeit alljährlich etwa 1mal wiederholten, im Beginn der Erkrankung meist nur alle 2—3 Jahre aufgetreten waren, und daß in entsprechender Weise Fälle mit mehrmals im Jahr auftretenden Anfällen früher nur etwa 1mal pro Jahr an Gicht gelitten hatten.

Die jahreszeitlichen Schwankungen in der Häufigkeit der Anfälle. Schon den alten Autoren sind diese Schwankungen aufgefallen. HIPPOKRATES betont bereits das häufige Auftreten der Gichtanfälle im Frühjahr und Herbst. GALEN ist gleicher Auffassung, ebenso CAELIUS AURELIANUS: „Die Gicht scheint nicht bloß vorzugsweise in gewissen Jahreszeiten aufzutreten, sondern auch in denselben Zeiten eine größere Heftigkeit zu zeigen; so hat sie die größte Heftigkeit im Frühling, ist weniger heftig im Herbst, noch schwächer im Winter und im Sommer wird sie beinahe nicht gesehen“. GARROD sah ebenfalls, daß die ersten Anfälle, „welche meistens jährlich wiederkehrten, im Frühling auftraten; nach einiger Zeit gesellte sich ein Herbstanfall dazu“. Diese Feststellungen können auch heute noch bestätigt werden.

HENCH (2), der 21 diagnostische Regeln zur Erkennung der Gicht angegeben hat, schreibt unter Nr. 5: „Eine Arthritis, die im Frühjahr oder Herbst rediviviert, ist gichtverdächtig. Die Anfälle können aber auch jederzeit erfolgen“.

Bei $\frac{2}{3}$ unserer Fälle stellten sich die Attacken im Frühjahr ein, bei $\frac{1}{3}$ im Herbst und Winter. Über die Verteilung der Anfälle auf die einzelnen Monate gibt folgende Tabelle Aufschluß:

Tabelle 2. Jahreszeitliches Auftreten des akuten Gichtanfalls.

Monat	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	Total Anfälle
BRÖCHNER-MORTENSEN (3)	5	8	8	17	14	11	9	3	2	6	2	2	87
WILLIAMSON	9	6	14	20	16	11	9	3	5	8	12	13	126

c) Die lokalen Symptome.

Die örtlichen Erscheinungen kennzeichnen die akute Gelenkentzündung. Sämtliche Kardinalsymptome der Entzündung: Rubor, Dolor, Calor, Tumor, sind in so typischer Weise vorhanden, daß nicht selten eine Verwechslung mit einer akuten Infektion, mit einem Absceß oder einer Phlegmone, vorkommt.

Die Rötung der Haut über dem betroffenen Gelenk ist viel ausgesprochener als bei akuten rheumatischen Affektionen. Diese immer wieder bestätigte Beobachtung ist für die Differentialdiagnose von Bedeutung. Unmittelbar vor dem

Anfall sind die Venen erweitert. Das Erythem ist bei Einsetzen des Anfalls carminrot und wird später violett. Bei besonders heftiger Lokalreaktion finden sich gelegentlich Ecchymosen. Die Rötung nimmt gegen die Umgebung allmählich ab; im Gegensatz zum Erysipel besteht keine scharfe Grenze. Hier und da zeigen sich rote, lymphangitische Stränge, die vom betroffenen Gelenk bis zu den regionären Lymphdrüsen verlaufen. MINKOWSKI erwähnt einen Fall, wo im Anschluß an einen typischen Gichtanfall im Großzehengelenk ein 2—3 cm breiter lymphangitischer Streifen, der nach einigen Tagen wieder verschwunden war, über den Fußrücken, den Unterschenkel, die Innenseite des Knies und die Vorderfläche des Oberschenkels bis zu einigen vergrößerten und druckempfindlichen Inguinaldrüsen verfolgt werden konnte.

Häufig ist das Erythem von einer Abschuppung gefolgt. Nach SCUDAMORE fehlt dieselbe nur in etwa einem Drittel der Fälle (in 78 von 234 Fällen).

Die **Schwellung** des befallenen Gelenkes ist in der Regel sehr ausgesprochen. Sie wird sowohl durch den Gelenkerguß als auch durch die seröse Durchtränkung der periartikulären Weichteile verursacht. Während ersterer z. B. im Kniegelenk beträchtliche Ausmaße erreichen kann, spielt bei den kleinen Gelenken, die von der Gicht bevorzugt werden, die Schwellung der Weichteile die Hauptrolle. Die intensiv gerötete Haut ist maximal gespannt, so daß der Verdacht auf einen eitrigen Prozeß naheliegt und zu einem chirurgischen Eingriff verleiten kann. In späteren Anfällen kommt es in der Umgebung des betroffenen Gelenkes nicht selten zum Durchbruch weißlicher Massen durch die Haut, so daß man in der Vermutung bestärkt werden kann, es handle sich um einen Absceßherd. Die mikroskopische Untersuchung des Materials zeigt dann aber keine oder nur wenig Leukocyten, dafür massenhaft feine Uratnadeln, und die Murexidprobe läßt an der chemischen Natur derselben keinen Zweifel. Eine primäre Vereiterung scheint im Gichtgelenk nicht vorzukommen.

Schon SCUDAMORE hat die **Wärme** der Haut über dem affizierten Gelenk zu messen versucht. Er kam zum Schluß, daß das subjektive Hitzegefühl der tatsächlich nachweisbaren Temperatursteigerung nicht parallel gehe. Dieser Ansicht hat sich auch GARROD angeschlossen. LECORCHÉ fand eine Temperaturdifferenz gegenüber normalen Hautstellen von 0,6—1,6°. Die Temperaturerhöhung kann schon mit der bloßen Hand nachgewiesen werden. Es ist jedoch anzunehmen, daß das oft unerträgliche Hitzegefühl während des Anfalls, worüber viele Gichtkranke klagen, eine besondere Form der Schmerzempfindung darstellt, die mit der objektiven Temperatursteigerung nicht in direktem Zusammenhang steht. Diese Deutung wird dadurch erhärtet, daß gewisse Gichtpatienten über eine gerade gegenteilige Empfindung klagen, nämlich über ein intensives Kältegefühl, „wie wenn Eiswasser über das Gelenk gegossen würde“.

Der **Schmerz**. Während des typischen akuten Anfalls, besonders wenn derselbe von kurzer Dauer ist, kann sich der Schmerz zu unerträglicher Qual steigern. Dieselbe steht in keinem Verhältnis zu den übrigen Entzündungssymptomen. Die Kranken bedienen sich der verschiedenartigsten Vergleiche, um die Intensität ihres Schmerzes zum Ausdruck zu bringen: es ist als ob das Gelenk in einen Schraubstock eingeklemmt oder als ob siedendes Wasser oder geschmolzenes Blei über das Gelenk gegossen würde (SYDENHAM), oder als ob ein wildes Tier das Gelenk zwischen seinen Zähnen zermalme, oder wie wenn ein Nagel in dasselbe hineingebohrt würde. Jede Erschütterung der Umgebung, wie das Gehen im Zimmer, das Zufallen einer Türe, das Vorbeirollen eines Wagens auf der Straße, verschlimmern die Qualen und veranlassen oft den ohnehin gereizten Patienten zu den heftigsten Wutausbrüchen. Auch das Gewicht der Bettdecke wird nicht ertragen.

In der Regel nimmt zu Beginn des Anfalls der Schmerz vorerst an Intensität zu, um dann mit Tagesanbruch nachzulassen, aber in der folgenden Nacht sich erneut zu steigern. Die *nächtliche Verschlimmerung* ist außerordentlich charakteristisch für den Gichtanfall. Es kommen allerdings Ausnahmen vor, indem die Schmerzen auch während des Tages in unverminderter Stärke anhalten. Auch ohne besondere Behandlung verschwinden die intensiven Schmerzen meist nach einigen Tagen; sie können aber noch wochenlang eine Empfindlichkeit des befallenen Gelenkes zurücklassen.

Die geschilderte Heftigkeit des Schmerzes trifft nicht für alle Fälle zu. Es gibt, wie zu erwarten, erhebliche individuelle Schwankungen. Im allgemeinen aber kann die Stärke des Schmerzes differentialdiagnostisch gegenüber dem akuten Gelenkrheumatismus verwertet werden. Abb. 6 zeigt die Schwankungen der Schmerzhaftigkeit in den verschiedenen Gelenken bei einem polyartikulären Gichtanfall. (Schubweise Exacerbationen, die mehrere Gelenke beinahe gleichzeitig betreffen.)

d) Allgemeinsymptome.

1. Das Fieber. Der akute Gichtanfall geht in der Regel mit einer Temperatursteigerung einher. Es ist für die Gicht kennzeichnend, daß dieselbe meist wenig beträchtlich ist, viel weniger ausgesprochen, als bei der akuten rheumatischen

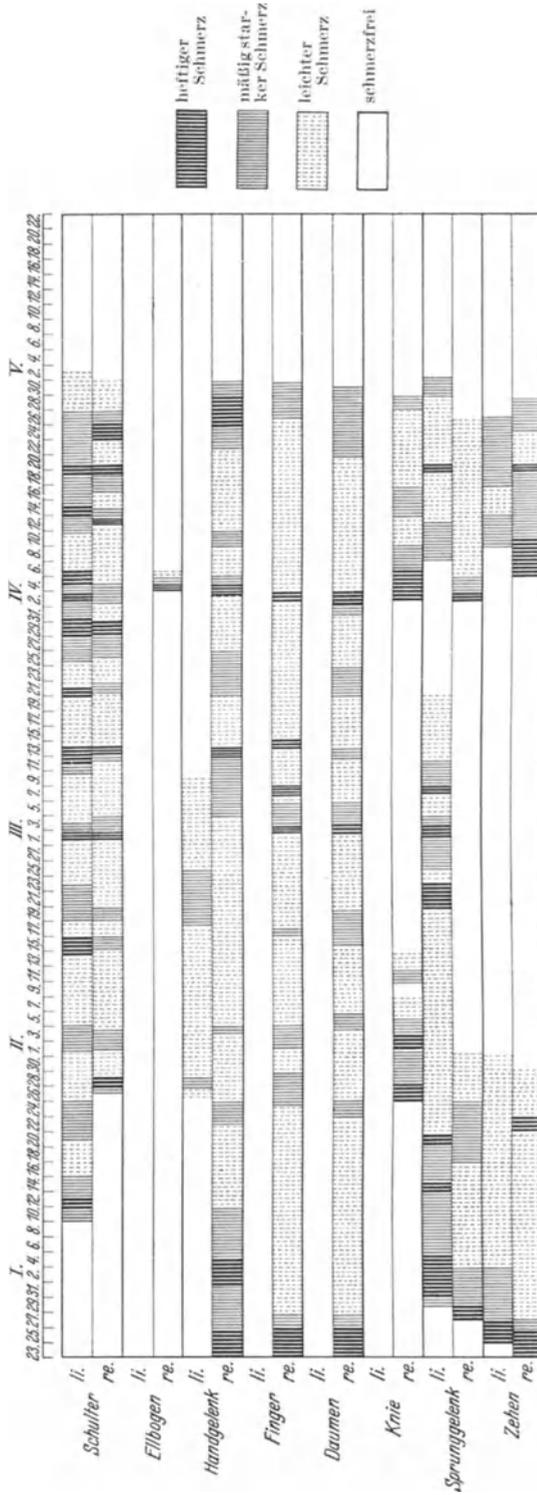


Abb. 6. Graphische Darstellung der Schmerzintensität in den verschiedenen Gelenken während eines subakuten, über 5 Monate dauernden Gichtanfalles. M. L. 53jähr. ♂, erster Anfall 3 Jahre vorher.

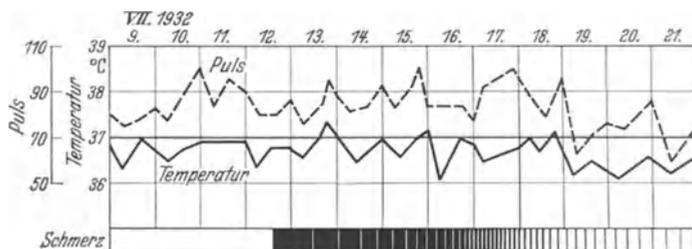


Abb. 7. J. E., 42jährig, ♂. Erster, zufällig in der Klinik beobachteter typischer Gichtanfall im Großzehengelenk.

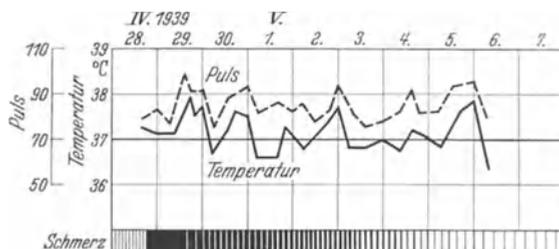


Abb. 8. S. P., 47jährig, ♂. Akuter Gichtanfall in den Metatarsalgelenken links. Krankheitsdauer 6 Jahre.

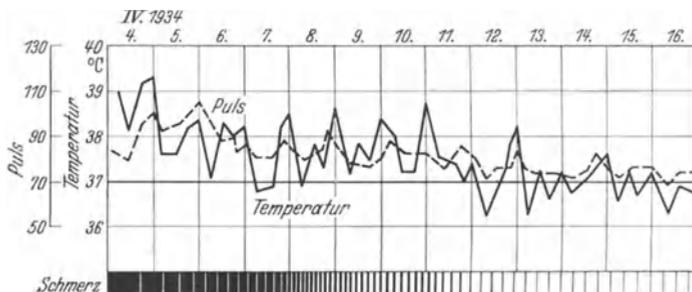


Abb. 9. C. G., 53jährig, ♂. Polyartikulärer Anfall (Fuß- und Fingergelenke, Ellbogen- und Schultergelenk links). Krankheitsdauer 7 Jahre.

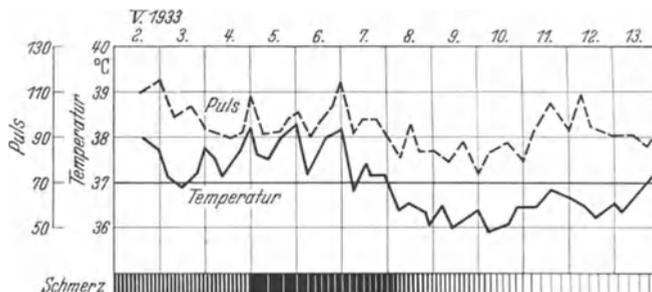


Abb. 10. A. E., 58jährig, ♂. Polyartikulärer Gichtanfall (Finger- und Ellbogengelenke rechts). Krankheitsdauer 31 Jahre.

Abb. 7—10. Temperatur- und Pulskurven während des akuten Anfalls.

Polyarthrit. Das Verhalten der Temperatur ist somit gerade entgegengesetzt demjenigen des Schmerzes. In Abb. 7—11 sind die Temperatur- und Pulskurven einiger unserer Fälle während des Anfalls angegeben. Charakteristisch ist der beinahe *afebrile* Verlauf des zufällig in der Klinik beobachteten *ersten*

Gichtanfalls. Die späteren Anfälle gehen, besonders wenn sie polyartikulär auftreten, in der Regel mit deutlichen Temperaturerhöhungen einher. Eine ausnahmsweise hohe Temperatursteigerung (maximal 39,4°) zeigt Abb. 9. Dementsprechend war bei diesem Fall auch die Leukocytose stärker als im Durchschnitt (13000). In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle bleibt die Temperatur dauernd unter 39°. Das zeitliche Zusammentreffen von Schmerz, Temperatursteigerung und Zunahme der Harnsäureausscheidung, ist augenfällig (Abb. 38—40). Eine Parallelität zwischen Intensität des Schmerzes und Temperatursteigerung scheint dagegen nicht zu bestehen.

2. Die Pulsfrequenz verhält sich im allgemeinen der Temperatur entsprechend. Die in einzelnen Fällen deutliche Neigung zu Tachykardie erklärt sich genügend

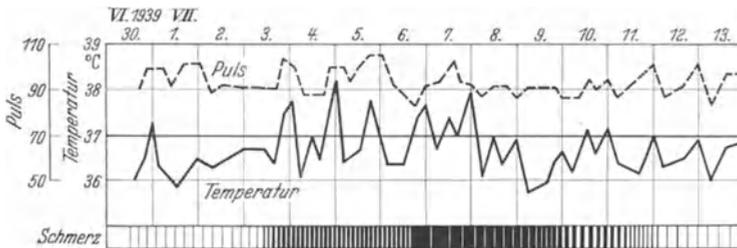


Abb. 11. W. F., 70jährig, ♂. Gichtanfall im rechten Ellbogen- und Handgelenk. Krankheitsdauer 37 Jahre.

durch den Schmerz oder aber durch Herzmuskelveränderungen, die vom Anfall selbst unabhängig sind. Häufig findet sich auch eine Steigerung des ohnehin meist labilen *Blutdruckes* während der Schmerzparoxysmen.

3. Blutveränderungen. Wie zu erwarten war, sind während des Anfalls Veränderungen der weißen Blutzellen nachweisbar. Als Folge der entzündlichen Lokalreaktion findet sich nicht selten eine mäßige neutrophile Leukocytose mit Linksverschiebung. Die Leukocyten wurden in 31 unserer Fälle bestimmt. Werte über 10000 waren vorübergehend in 8 Fällen nachweisbar; Leukocytenzahlen über 15000 wurden nicht beobachtet. In der Mehrzahl der Fälle bewegt sich die Gesamtleukocytenzahl innerhalb der Norm, zwischen 6000 und 8000. BRØCHNER-MORTENSEN (3) fand unter 53 Fällen einmal einen Leukocytenwert von 2600, 38mal Werte zwischen 4000 und 9000, 6mal zwischen 9000 und 10000 und 5mal zwischen 10000 und 15000. Von diesen letzteren Fällen litten 2 an Bronchitis. Höhere Werte fanden sich nur bei 3 Fällen, die gleichzeitig mit Polycytämie vergesellschaftet waren.

Die Differenzierung ergab in unseren Fällen im Verlauf der akuten Attacke meist eine Linksverschiebung mäßigen Grades (z. B. 20% Stabkernige), die mit dem Rückgang der Schmerzen wieder verschwand. Der Prozentsatz der Neutrophilen betrug maximal 86%. Toxische Veränderungen dieser Blutzellen fehlten oder waren nur in sehr geringem Maße ausgeprägt. Die Abwesenheit dieses feinen hämatologischen Kriteriums zeigt deutlich, daß bei der Gicht kein Giftstoff im Spiele sein kann, der dem Strepto- oder Pneumokokkentoxin vergleichbar wäre. Die Eosinophilen waren nur ausnahmsweise verschwunden; meist wurden sie in normaler oder gar übernormaler Zahl gefunden.

Die angeführten, mäßig ausgeprägten Veränderungen des weißen Blutbildes sind in der Differentialdiagnose gegenüber dem akuten Gelenkrheumatismus kaum zu verwerten, wohl aber gegenüber der gonorrhöischen oder septisch-eitrigen Arthritis, die viel stärker entzündliche Reaktionen der Blutbildung hervorruft.

Über die Veränderungen der roten Blutzellen wird im Abschnitt über das Knochenmark zu berichten sein.

Die **Senkungsgeschwindigkeit**. Es besteht kein Zweifel, daß die Senkungsgeschwindigkeit der roten Blutkörperchen durch den Gichtanfall aufs stärkste beeinflußt wird. Wir konnten dies in unseren Fällen immer wieder bestätigen (vgl. Abb. 39, 40). Dabei ist kennzeichnend, daß die Senkungsreaktion den klinischen Symptomen nachhinkt. Im Beginn des Anfalls kann sie noch völlig normal ausfallen, erreicht ein Maximum erst, wenn die heftigsten Schmerzen schon etwas nachgelassen haben und kehrt erst zwei oder mehr Wochen nach Abklingen der Gelenksymptome zur Norm zurück. In chronisch gewordenen Fällen bleibt sie auch im Intervall meist stark erhöht. Sie liefert somit ein wertvolles Indizium für den Grad der Restitutionsfähigkeit des Gichtkranken. Charakteristisch ist nach unseren Beobachtungen sowohl bei der akuten rezidivierenden als auch bei der chronischen Gicht die *starke* Beschleunigung der Senkungsreaktion, welche derjenigen des akuten Gelenkrheumatismus in keiner Weise nachsteht. Bei der von uns angewandten Methode der weiten Röhrechen fanden wir häufig Senkungsgeschwindigkeiten von 60—65 mm in der ersten Stunde, d. h. maximale Werte, bei normalem Erythrocytengehalt des Blutes. BRØCHNER-MORTENSEN (3) konnte in einem Fall mit vier rasch aufeinanderfolgenden Attacken die regelmäßig damit in direkter Beziehung stehende Zu- und Wiederabnahme der Senkung deutlich nachweisen. Derselbe Autor machte die interessante Feststellung, daß der Gichtanfall bei Polycytämie die für diese Erkrankung typische Senkungsverzögerung (2 mm und darunter in 1. Minute) nicht zu beeinflussen vermag. Leider gibt er in seiner statistischen Zusammenstellung der Senkungswerte bei der Gicht nicht an, wie sich dieselben zeitlich im Verlauf des Anfalls verhalten. Das ist wohl der Grund, weshalb er, mit Ausnahme des erwähnten Einzelfalles, keine gesetzmäßige Veränderung der Senkungsgeschwindigkeit finden konnte.

Das **WELTMANNSCHE Koagulationsband**. Über die Ergebnisse dieser praktisch wichtigen Untersuchungsmethode bei der Gicht stehen uns nur wenige eigene Beobachtungen zur Verfügung. In 2 Fällen, wo die Untersuchung auf der Höhe des Anfalls durchgeführt wurde, konnte eine ungewöhnlich starke Verschmälerung bzw. Linksverschiebung des Koagulationsbandes festgestellt werden, wie wir es bei Pneumonie, Herzinfarkt usw. zu sehen gewohnt sind: erst in einer Konzentration von $2\%_{00}$ $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ trat Koagulation ein. Im Intervall kann das Koagulationsband zur Norm zurückkehren. Selbstverständlich muß bei der Auswertung dieser Methode das gleichzeitige Bestehen von Begleitkrankheiten, z. B. Lebercirrhose (ein in unseren Fällen häufiges Zusammentreffen), berücksichtigt werden. Durch Verbreiterung des Koagulationsbandes, wie sie z. B. Leberschädigungen eigen ist, kann die gichtbedingte Verschmälerung desselben mehr oder weniger verdeckt werden.

5. Die chronischen Gelenkerscheinungen.

Die chronische Gicht ist dadurch gekennzeichnet, daß die einzelnen Anfälle, deren Intensität gegenüber der akuten rezidivierenden Form abnimmt, nicht mehr von völlig beschwerdefreien Intervallen getrennt sind, sondern gleichsam ineinander übergehen, wobei sich in den Gelenken bleibende, anatomische und funktionelle Veränderungen ausbilden. Dieser Zustand wird in der Regel erst nach jahrelangem Bestand einer typischen Anfallsgicht beobachtet. In einzelnen Fällen geht letztere indessen schon nach kurzer Zeit — ausnahmsweise schon nach dem ersten Anfall — in die chronische Form über, oder aber, die Krankheit zeigt von Anfang an einen chronisch schleichenden Verlauf.

Über die Häufigkeit der verschiedenen Verlaufsformen äußert sich BRØCHNER-MORTENSEN (3) folgendermaßen: Von den 100 untersuchten Gichtpatienten wiesen 87 akute Anfälle auf, meistens von kurzer Dauer (1—2 Wochen), mit beschwerdefreiem Intervall. In den übrigen Fällen kamen geringfügige Gelenksbeschwerden zwischen den Anfällen zur Beobachtung. Bei 5 Fällen waren die Attacken von mehr subakutem Charakter und dauerten durchschnittlich einen Monat; im Intervall blieb eine gewisse Schwellung und Funktionsbehinderung bestehen. Bei 5 weiteren Fällen handelte es sich um ausgesprochen chronische Zustände mit Dauerbeschwerden. Diese Fälle hatten indessen alle ein Stadium mit typischen akuten Attacken durchgemacht. In 2 Fällen trat eine einzige

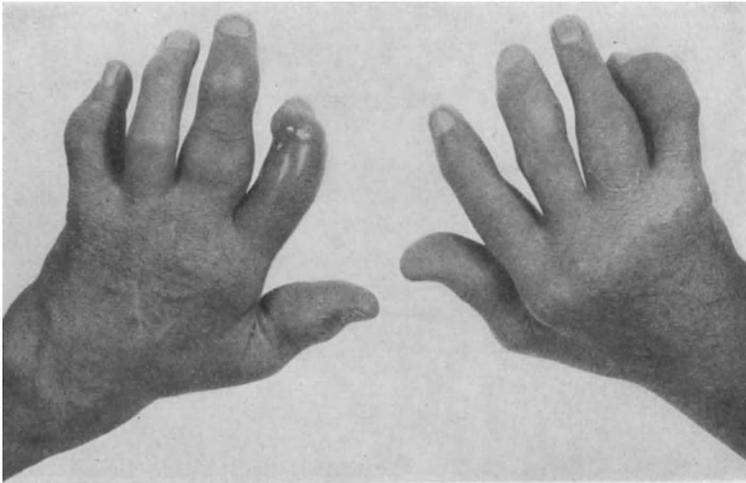


Abb. 12. A. E., 57jährig. Gichtische Deformation von Finger- und Handgelenken, akute Schwellung, Glanzhaut am Zeigefinger der linken Hand; Exacerbation innerhalb chronischer Gicht.

akute Attacke auf, an die sich unmittelbar das chronische Stadium anschloß; in einem letzten Fall begann die Erkrankung mit uncharakteristischen Gelenksbeschwerden, denen erst nach 4 Jahren typische Gichtanfälle folgten. Anfälle von akutem oder zum mindesten subakutem Charakter im Verlauf der Krankheit waren somit in allen Fällen festzustellen.

HENCH, VANZANT und NOMBARD fanden unter ebenfalls 100 Gichtpatienten 44mal ein chronisches Stadium; davon waren aber nur 2 Fälle, bei denen die Krankheit von Anfang an chronisch verlaufen war, ohne daß typische Anfälle vorgekommen wären. WILLIAMSON hebt bei allen seinen Fällen einen ähnlichen Krankheitsbeginn hervor: bei den 116 Gichtpatienten seiner Beobachtung setzte die Krankheit immer mit einem akuten Anfall ein, meist mono-, selten polyartikulär. Auch HILL gibt an, daß seine sämtlichen Fälle mit einer akuten Attacke begannen; er betont aber, daß diese Anfälle, besonders bei Frauen, nicht immer einen so dramatischen Verlauf nahmen, wie SYDENHAM ihn beschrieben hatte. Unsere eigenen Beobachtungen weisen keinen Fall auf, der von Anfang an einen chronischen Verlauf gezeigt hätte.

Demgegenüber vertreten LICHTWITZ und STEINITZ die Auffassung, daß die Zahl der gichtischen Erkrankungen, bei denen akute Anfälle dauernd vermißt werden und die sie unter dem Begriff der „atypischen Gicht“ zusammenfassen, viel größer sei als die der typischen Fälle. Sie stützen sich unter anderem auf GOLDSCHIEDER, der wörtlich schreibt:

„Die gichtische Stoffwechselstörung ist außerordentlich häufig und kommt in den mannigfachen Abstufungen vor. Das, was wir echte Gicht nennen, stellt nur den am meisten ausgeprägten Typ dar, welcher sich in einer kleineren Zahl der Fälle findet und bei dem das Moment der Diathese am meisten hervortritt. Bei der atypischen Gicht, die eine



Abb. 13. A. E., 3 Jahre später: Derselbe Kranke. Hände im Zustand fortschreitender chronischer Deformierung, aber ohne akute Erscheinungen.

abgeschwächte Form darstellt, handelt es sich nicht durchwegs um eine eigentliche Diathese, sondern vielmehr um übermäßige alimentäre Belastung und ungenügende Anpassung des Stoffwechselapparates, sowie um ungenügenden Energieverbrauch.“

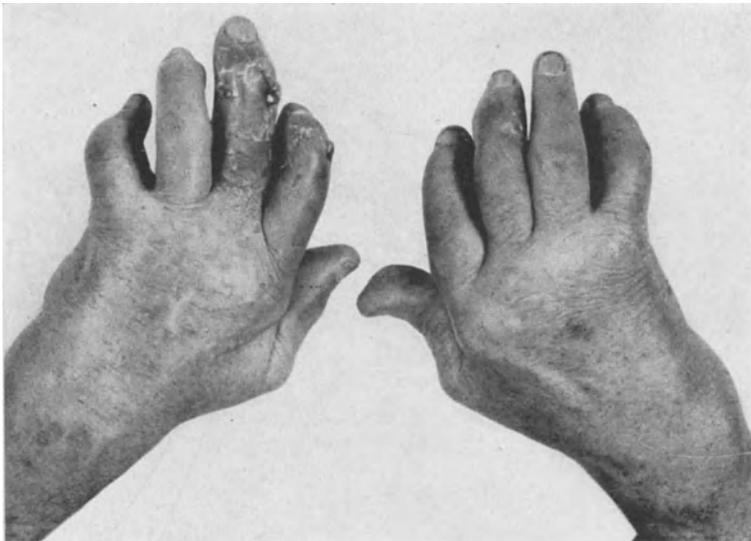


Abb. 14. A. E., weitere 3 Jahre später, zur Zeit eines abklingenden Anfalls innerhalb der chronischen Gicht, diesmal vorwiegend linker Zeige- und Mittelfinger befallen.

Eine Entscheidung der Frage, welche der beiden diametral entgegengesetzten Ansichten die richtige sei, hat nicht nur theoretische, sondern auch praktisch-therapeutische Bedeutung. Wenn wir uns an die sicheren Befunde halten, so stellen wir fest, daß die für die Gicht pathognomonischen Tophi ganz überwiegend bei Fällen gefunden werden, deren Anamnese typische akute Gicht-

anfalle aufweist. Nur selten lassen sich Harnsäuretöphi bei von Anfang an chronisch verlaufenden Gelenkerkrankungen nachweisen. Versuchen wir, die Frage auf Grund der für die Gicht typischen, aber nicht pathognomonischen Hyperurikämie zu beurteilen, so zeigt sich, daß die Vermehrung der Blutharnsäure in der Regel ebenfalls nur akut rezidivierenden Gichtformen eigen ist und daß sie bei primär chronischen Gelenkaffektionen jedenfalls äußerst selten vorkommt. In Anbetracht der großen Zahl von Faktoren, welche den \bar{U} -Spiegel im Blut zu steigern imstande sind, ist es nicht erstaunlich und nicht für Gicht beweisend, wenn ausnahmsweise auch bei primär chronischen Gelenkleiden eine Hyperurikämie festgestellt werden kann. Für die Ansicht GOLDSCHIEDERS lassen sich keinerlei zwingende Belege anführen, und es bedeutet unseres Erachtens keinen Fortschritt, wenn ohne triftige Gründe die Grenzen des Krankheitsbildes völlig verwischt werden. Damit soll nicht bestritten werden, daß gelegentlich zweifelhafte Fälle beobachtet werden, bei denen ein Versuch mit Gichtmedikamenten berechtigt erscheint.

Die Dauer Veränderungen an den Gelenken sind im chronischen Stadium der Gicht sehr verschiedenartig ausgebildet. Oft kann das Leiden jahrzehntelang gedauert haben, ohne daß die Gelenkfunktion wesentlich beeinträchtigt worden ist. In anderen Fällen dagegen erscheinen die Gelenke schon nach wenigen Jahren hochgradig verunstaltet. Am stärksten ist dies im allgemeinen bei den Hand- und Fingergelenken der Fall. In fortgeschrittenen Fällen können sich groteske Deformierungen mit knollenartigen Auftreibungen ausbilden. Solche finden sich vorzugsweise auf der dorsalen Seite der Hand, besonders häufig in der Nähe der Metakarpophalangealgelenke, sowie der mittleren Fingergelenke, und erreichen gelegentlich enorme Ausmaße. Die Schwellungen sind im wesentlichen bedingt durch Ablagerungen von Mononatriumurat; die genauere Untersuchung ergibt, daß sie zwar vorwiegend in der Nähe der Gelenke lokalisiert sind, aber mit den \bar{U} -Ablagerungen in den Gelenkhöhlen nicht in Zusammenhang stehen. Sie befinden sich extra-artikulär im subcutanen Gewebe (Hände und Füße), in den Schleimbeuteln (Ellbogen, Knie) oder in Sehnen, und sind somit als Töphi zu betrachten. Dadurch unterscheiden sich diese Auftreibungen von den HEBBERDENSchen Knoten, welche durch Veränderungen der Gelenke selbst verursacht sind (vgl. S. 894). Die Tatsache, daß die Gelenke an den oft unförmigen Schwellungen der Gicht Hände nicht direkt beteiligt sind, erklärt die bekannte Erfahrung, daß die Beweglichkeit der letzteren oft eine überraschend gute ist.

6. Die Töphi.

Neben dem *Anfall* stellen die *Gichtknoten* oder *Töphi arthritici* die kennzeichnendsten Erscheinungen der Gicht dar. Sie sind als *pathognomonisch* für Gicht zu bezeichnen. Es handelt sich um eigenartige Knoten von Stecknadelkopf- bis Eigröße, die sich meist im subcutanen Gewebe entwickeln, sich deutlich über die normale Oberfläche des Gliedes oder Gelenkes erheben und über der knöchernen Unterlage anfangs gut, später immer weniger verschieblich sind. Es handelt sich dabei um dichte, meist scharf umschriebene Ansammlungen von *Urat in Krystallform*, die, wenn *freigelegt*, eine gewisse Ähnlichkeit aufweisen mit Schlangensexkrementen. Sie liegen vorwiegend im *Unterhautzellgewebe*, in Sehnen, Fascien, Schleimbeuteln, aber auch in manchen anderen Organen, nicht zuletzt in den *Nieren* (vgl. später).

Diese zweite, *klinisch nächst dem Anfall besonders hervortretende* gichtische Manifestation steht in innerem Zusammenhang mit den Ablagerungen harnsaurer Salze in den Gelenkknorpeln und wiederum in Zusammenhang mit der so überaus wichtigen Erscheinung der *Hyperurikämie* der Gichtkranken (vgl.

S. 954). Wenn wir von den röntgenologisch und chemisch leicht erkennbaren Knoten der Kalkgicht absehen, so können die \bar{U} -tophi kaum mit irgendeiner

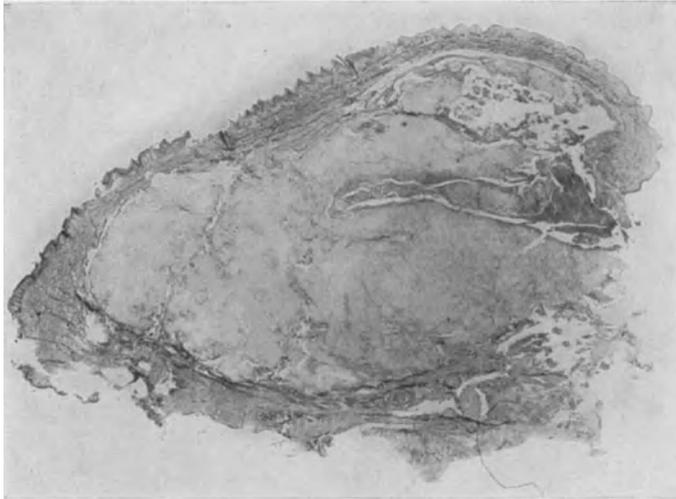


Abb. 15. Subcutaner Tophus. Die Uratmassen sind von intaktem, nicht nekrotischem Gewebe umgeben.

anderen Erscheinung verwechselt werden. *Ihr Fehlen läßt aber Gicht nicht ausschließen.* Tophi sind *weder ein obligates, noch ein Frühsymptom* der Gicht, noch

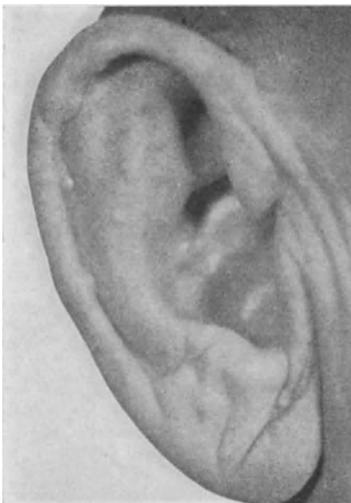


Abb. 16. A., E. Typische Ohrtophi in der Mehrzahl.



Abb. 17. A., E. Ohrtophi im Augenblick spontaner Exulceration.

geht ihre Zahl oder Größe parallel der Schwere der Krankheit, weder der Schwere der Anfälle, noch derjenigen des Dauerzustandes. Sie *folgen* in der Regel zeitlich den ersten Anfällen, und zwar gelegentlich in sehr langen, oft jahrelangen Abständen; sie sind also *in der Regel Ausdruck einer schon länger bestehenden Gicht.*

Der Tophus kann indessen ausnahmsweise auch den Gelenkerscheinungen *vorausgehen* (nach GARROD bis zu 5 Jahren, ebenso nach CHARCOT). Es darf andererseits aber nie vergessen werden, daß selbst *nach jahrzehntelangem* Bestehen typischer Gicht Tophi fehlen können. In unseren 33 eigenen Gichtbeob-



Abb. 18. Gichttophi der Hände. 55jähriger Mann. Anfälle seit 10 Jahren.

achtungen fanden sich Tophi in 15, also etwas weniger als der Hälfte der Fälle. BRØCHNER-MORTENSEN (3) konnte unter 97 Gichtkranken 33mal Tophi nachweisen. Im allgemeinen wird der Prozentsatz der Fälle mit äußerlich sichtbaren

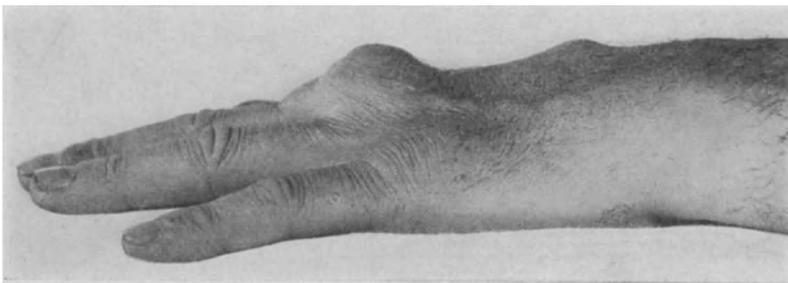


Abb. 19. Gichttophus der Hand. Derselbe Fall wie Abb. 18.

Tophi höher angegeben. WILLIAMSON stellte solche bei 66 von 116 Fällen fest (57%), STRANDGAARD bei 53 von 110 (48%), HENCH, VANZANT und NOMBARD bei 53 von 100, HILL bei 40 von 93 (43%), SCHNITKER und RICHTER bei 39 von 55 (71%), BRATT bei 26 von 44 (59%), GARROD bei 17 von 37 (47%).

Die obigen Zahlen beziehen sich auf sämtliche Stadien der Krankheit. Die Korrelation zwischen Dauer der Erkrankung und Häufigkeit der Tophi wurde dabei nicht berücksichtigt. Sie ist schwer zahlenmäßig zu erfassen, da zuverlässige Angaben über das zeitliche Auftreten der Tophi, wegen ihrer meist

schmerzlosen Entstehung, nur selten erhalten werden können. BRØCHNER-MORTENSEN (3) gibt an, daß die durchschnittliche Krankheitsdauer bei 32 Gichtpatienten mit subcutanen Tophi 13,2 Jahre betrug. HENCH (1) führt in seinem Einteilungsschema an, daß die subcutanen Tophi während der ersten Hauptperiode der Krankheit (die durch die vollständige Restitution im Intervall gekennzeichnet ist) in der Mehrzahl der Fälle fehlen, während sie in der zweiten Hauptperiode, der sog. chronischen Gicht, in der Regel nachweisbar sind und nicht selten exulcerieren.

Lokalisation der Tophi. Die Bevorzugung der *Ohrmuschel* ist eine altbekannte Tatsache. Es muß betont werden, daß die Tophi gerade hier oft sehr kleine

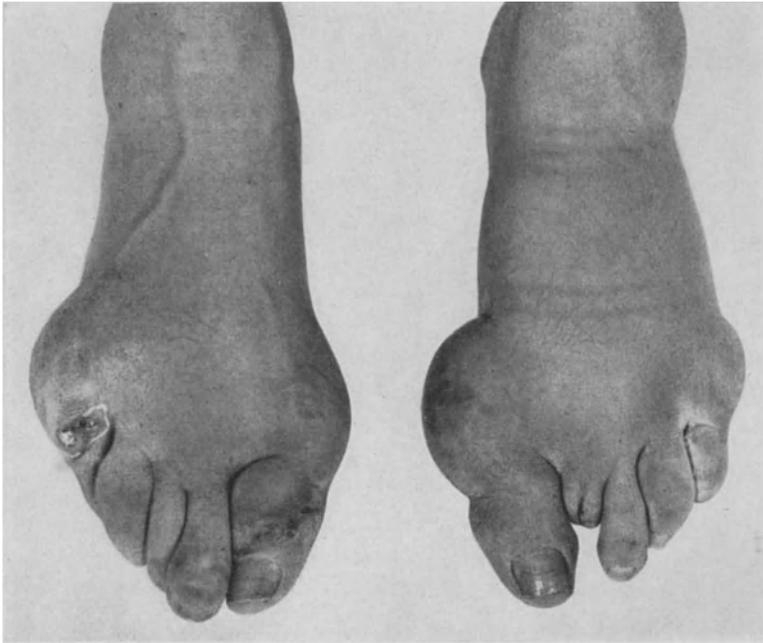


Abb. 20. Gichttophi der Zehen. Derselbe Fall wie Abb. 18. Tophus über dem Grundgelenk der rechten Kleinzeh exulceriert. Die austretende breiige Masse gibt positive Murexidprobe. Amputation der zweiten Zehe links wegen vermeintlicher Phlegmone.

Knoten darstellen, die mit besonderer Aufmerksamkeit gesucht werden müssen. Meist finden sie sich am Rande der Helix, aber auch an anderen Stellen der Ohrvorderfläche, oft in der Einzahl, gelegentlich jedoch bis zu 12. Die Größe wechselt von Stecknadelkopf- bis Linsen- oder selbst Erbsengröße. Die Ohrtophi sind diagnostisch von besonderem Interesse, weil sie, auf den ersten Blick oft sichtbar, dem Patienten den Stempel der Krankheit aufprägen.

Unter den 15 Fällen von Gichttophi unserer Beobachtung konnten wir 10mal die Lokalisation am Ohr feststellen, davon waren 6 Fälle, bei denen das Ohr allein betroffen war. GARROD fand unter seinen 17 Fällen mit äußerlich sichtbaren Tophi das Ohr nur einmal nicht beteiligt; in allen übrigen Fällen konnte er Tophi teils am Ohr allein (7 Fälle), teils an diesem Organ und in der Umgebung der Gelenke nachweisen. WILLIAMSON stellte unter seinen 66 Fällen mit Tophi ebenfalls nur einen Fall fest, wo die Ohren ganz frei waren. In 56 Fällen waren Ohrtophi allein nachweisbar, in 14 Fällen fanden sich sowohl Ohr-, wie periartikuläre Tophi. HILL konnte unter seinen 40 Fällen ein Befallensein der Ohrmuschel 35mal nachweisen. BRØCHNER-MORTENSEN gibt an, daß unter

seinen 33 Tophusfällen 22 waren, wo die Ohrmuschel betroffen war (Nachweis mit der Murexidprobe), darunter 15mal nur diese. Bedenken wir, daß Tophi bei ungefähr der Hälfte aller Gichtfälle vorkommen, so ergibt sich aus den eben gemachten Zahlenangaben, daß die Lokalisation am Ohr in etwa einem Drittel aller Gichtfälle zu erwarten ist.

An den *Extremitäten*, meist dann in der Nähe der Gelenke lokalisiert, erreichen die Tophi oft recht beträchtliche Größe, indem sie bis tauben-, ja hühnereigroß werden können. Die *Bursa olecrani* stellt nächst dem Ohr wohl die häufigste Lokalisation der Tophi dar. Sodann folgen *Finger und Zehen*. Die Tophi tragen hier, wie auch an den Fersen (*Bursa calcanei*) und an der *Patella* zur Verunstaltung der Gliedmaßen nicht weniger bei als die destruirenden gichtischen Gelenkveränderungen selbst. Der Tophus kann durch die *Hautspannung* allein

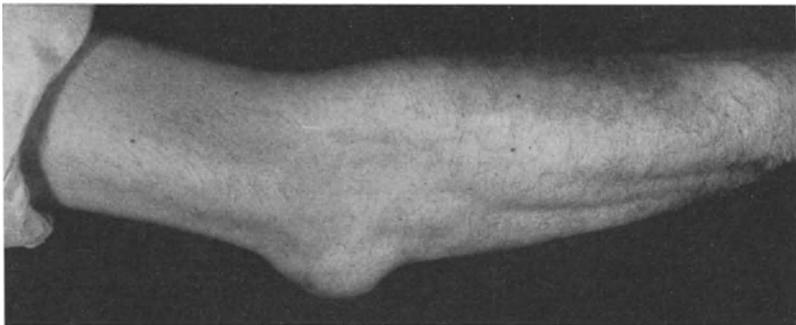


Abb. 21. Tophus der Bursa olecrani.

die Beweglichkeit der Gelenke beeinträchtigen. Die Gelenke können aber trotz erheblicher benachbarter Tophi völlig intakt bleiben.

Während die Tophi am Ohr sich in der Cutis selbst entwickeln, stellt an den Extremitäten das *subcutane* Bindegewebe das hauptsächlichste Substrat derselben dar (Abb. 15). Die bedeckende Haut kann zu Beginn der Tophusbildung unverändert erscheinen; mit dem Wachstum der Knoten wird sie aber immer stärker gespannt und verdünnt. Sie bleibt anfangs über dem Knoten verschieblich, bis sie endlich mit demselben verschmilzt und die unregelmäßige Oberfläche des Knotens weißlich oder gelblich durch die nunmehr diffus gerötete Haut durchschimmert.

Die Röntgenuntersuchungen haben eine weitere, häufige Lokalisation der Tophi der klinischen Diagnostik zugänglich gemacht, nämlich die sog. *ossären Tophi*. Unter dieser Bezeichnung können sämtliche am Knochen nachweisbaren Ausstanzungen, Erosionen usw., die peri- oder intraartikulär auftreten, zusammengefaßt werden. Über ihre Entstehung, Differenzierung und insbesondere ihre Beziehung zur Gichtarthritis, werden wir im Abschnitt über die pathologische Anatomie näher eingehen. Klinisch und röntgenologisch bilden diese Knochentophi eine Einheit. Sie werden etwas weniger häufig als die cutanen und subcutanen Tophi gefunden. Ihr Vorhandensein ist jedoch für die Diagnose von größter Bedeutung. WILLIAMSON fand Aussparungen an den Extremitätenknochen in 14 von 42 röntgenologisch untersuchten Gichtfällen, HENCH, VANZANT und NOMBARD in 22 von 87, BRØCHNER-MORTENSEN (3) in 20 von 64 daraufhin untersuchten Fällen. Von den zuletzt genannten 20 Fällen zeigten 9 eine ausschließlich ossäre Lokalisation der Tophi. Die Krankheitsdauer der Fälle von BRØCHNER-MORTENSEN mit ossären und subcutanen Tophi betrug durchschnittlich 15,4 Jahre, diejenige der Fälle mit Knochentophi allein 11,5 Jahre.

Als seltene Lokalisationen werden vermerkt: Nasenflügel, Augenlider, auch Penis und Scrotum (MINKOWSKI).

In frühen Stadien ihrer Entstehung sind die Tophi *weich*, fluktuieren oft deutlich. Aus derartigen weichen Knoten kann durch Punktion ein mehr oder weniger dicker weißer Brei gewonnen werden, der mikroskopisch aus Harnsäure-nadeln besteht und selbstverständlich die Murexidprobe geben muß. Die Tophi können bei oberflächlicher Untersuchung zu Verwechslungen mit Abscessen Anlaß geben. In späteren Stadien sind die Knoten hart und dem Knorpel oft *fest anliegend*. Die kleinen Hautgefäße in ihrer Umgebung sind leicht erweitert, doch besteht meist keine diffuse capillar-entzündliche Rötung mehr. Gelegentlich finden sich an den typischen Stellen kleine, eingezogene Narben, von spontan entleerten oder eröffneten Tophi herrührend.



Abb. 22. Neu entstandener fluktuierender Tophus der Großzehe. 37jähriger Mann. Erster Gichtanfall im Alter von 17 Jahren.

Als *Zeitpunkt für die Entstehung der Knoten* wird oft die Zeit unmittelbar im Anschluß an einen akuten Gichtanfall angegeben, namentlich wenn es sich um Schleimbeuteltophi handelt.

Wie schon TROUSSEAU hervorhob, können sich die Knoten aber auch völlig außerhalb der eigentlichen Gichtanfälle entwickeln, *schmerzlos und unmerklich*. Sie werden gelegentlich bei der Untersuchung erstmals zum Erstaunen des Patienten festgestellt. So entstehen *an den Ohrmuscheln die Tophi fast immer schmerzlos*. Sie werden, weil nicht selten klein, oft vom Patienten gar nicht beachtet. In Entwicklung begriffene Tophi können sich seltenerweise wieder spontan zurückbilden. Die einmal hart gewordenen Knoten verschwinden wohl kaum je. Sie nehmen an

Größe allmählich zu, sehr selten ist Verkleinerung. Der Durchbruch der Knoten durch die immer dünner werdende Hautdecke und ihre Entleerung nach außen in Form kreidiger Massen ist nicht so selten. Dabei entstehen oft lang dauernde Fisteln, die sich sekundär infizieren können. Eine künstliche Eröffnung der größeren Knoten führt im allgemeinen nicht zu rascherer Entleerung und es kommt auch hierbei gern zur Fistelbildung.

Den Knoten darf man sich nicht allzu statisch vorstellen. Die von MINKOWSKI vertretene Auffassung scheint zu Recht zu bestehen, „daß offenbar die Abscheidung von Uraten in den Tophus hinein *immer weiter zu gehen scheint*. Oft besteht denn auch ein solcher Knoten aus verschiedenen Teilen, so daß nach Entleerung eines Uratherdes auf dem Grund des entstehenden Geschwürs andere Herde durchschimmern und von Zeit zu Zeit ebenfalls durchbrechen, so daß der Ausfluß der Uratmasse in größeren Schüben erfolgt.“ Die der Reinigung des Geschwürs folgende Vernarbung kann zur Verunstaltung des Gelenkes wesentlich beitragen.

Für die Anerkennung von typisch, aber ganz besonders von atypisch lokalisierten Knoten als Gichttophi muß stets der Nachweis des *Urats mikroskopisch* und vor allem mittels der *Murexidprobe* gefordert werden.

LICHTWITZ (1) hat mit Nachdruck auf die Tatsache hingewiesen, daß im gichtischen Tophus das *Urat* in Form von *Nadeln* auskrystallisiert ist, also in einer Form vorkommt, die im Harn auch im Bereich des pH der Gewebe niemals auftritt. Die *Krystallform* hängt, wie LICHTWITZ ausführt, vom Kolloidgehalt und Kolloidzustand des Mediums ab, in dem die Krystallisation erfolgt. Da die Nadelform des Natriumbiurates charakteristisch ist für das Ausfallen aus *kolloidfremen, wässrigen Lösungen*, wird geschlossen, daß der Befund

von *Uratnadeln* eine Bestätigung dafür darstellt, daß im Bereich des Tophus die *Gesetze wässriger Löslichkeit* herrschen, daß dieser Krystallbildung also eine bis zur Nekrose gehende Gewebsschädigung *zugrunde liege*. Es würde sich der Tophus also nach dieser Auffassung nach ähnlichem Prinzip bilden, wie es auch der Verkalkung zugrunde liegt, indem nur solche Gewebe verkalken, in denen eine Fällung der kolloidalen Gewebsstoffe durch Nekrose, Verkäsung oder hyaline Degeneration stattgefunden hat.

In solchen Bezirken erfolgt nach LICHTWITZ zwangsläufig die Ansammlung von Stoffen, die im Blut in *übersättigter* Lösung vorhanden sind, vorausgesetzt, daß diese „toten“ Bezirke mit den Körpersäften noch im Austausch stehen. Diese sehr verlockende Hypothese von LICHTWITZ stützt sich freilich nicht auf pathologisch-anatomische Befunde. Sie steht mit den Feststellungen POMMERS in Widerspruch.

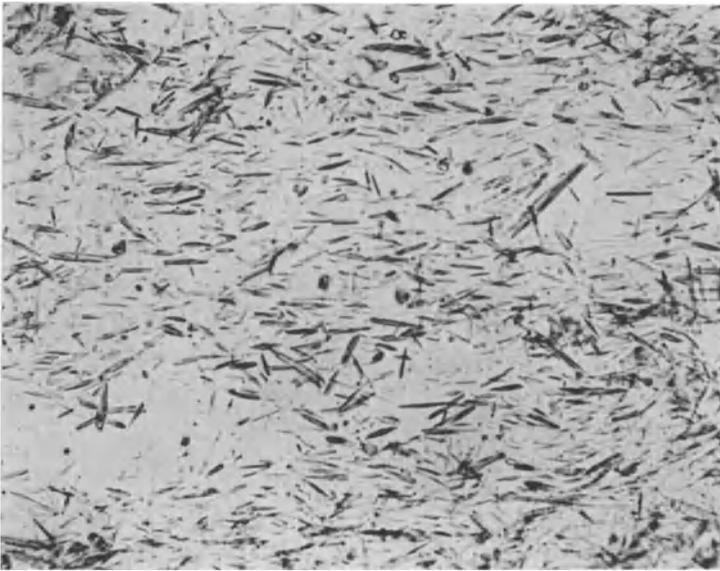


Abb. 23. Mikroskopisches Bild eines Tophuspunktates: Uratnadeln. Vergrößerung 370mal. Murexidprobe positiv.

Über die chemische Zusammensetzung der Tophi gibt folgende Analyse von EBSTEIN und SPRAGUE Auskunft:

1. In einem großen, aus der Ferse exstirpierten Tophus eines 42jährigen Mannes, der seit 18 Jahren an Gicht litt, fanden sich:

Harnsäure	59,7 %
Übrige organische Substanz	27,88 %
Natrium	6,9 %
Kalium	2,4 %
Calcium	0,12 %
Magnesium, Eisen	} Spuren
Phosphor, Schwefel	

Hieraus berechnet:

Saures, harnsaurer Natrium	57,0	} 69,9 %
Saures, harnsaurer Kalium	12,9	

2. In einem Tophus, welcher der großen Zehe eines 59jährigen Mannes entstammte, der 22 Jahre vorher den ersten Gichtanfall durchgemacht hatte, wurde festgestellt:

Harnsäure	61,3 %
Übrige organische Substanz	26,4 %
Natrium, Kalium	9,3 %
Ca, Mg, Fe, Phosphorsäure zus.	0,26 %

Schwefel, Ammoniak; Kohlensäure, Cystin, Oxalsäure und Hippursäure waren nicht nachweisbar.

Das Verhältnis der \bar{U} zu den Alkalien berechnete sich bei beiden Analysen zu einem Molekül \bar{U} auf ein Äquivalent Alkali. Die harnsauren Salze waren somit als Monourate vorhanden.

MINKOWSKI konnte aus einem Ellbogenknoten 2,7 g einer dickbreiigen Substanz gewinnen, die einen Trockenrückstand von 32,8% ergab, wovon die \bar{U} 49,7% ausmachte. Auf Adenin und Ammoniak wurde mit negativem Erfolg untersucht. Der Gesamt-N-Gehalt der Trockensubstanz betrug 17,3%; 16,5% davon war \bar{U} -N. Es konnten also außer der \bar{U} nur sehr geringe Mengen von N-haltigen Substanzen vorhanden sein. *Der Ca-Gehalt betrug 11% der Trockensubstanz.*

KOLLER und LEUTHARDT konnten den Nachweis erbringen, daß die Nekrose alkalisch reagiert und daher das Ausfallen von Calciumsalzen begünstigt. Wenn auch die Annahme einer primären Nekrose als Ursache der Uratablagerungen heute abgelehnt werden muß, so besteht doch kein Zweifel, daß die Uratherde nicht selten sekundär eine unbeschriebene Nekrose des umliegenden Gewebes bewirken, wodurch der Nachweis von Calcium in gewissen Tophi sich erklären würde.

In Übereinstimmung damit fanden LAUGIER und WURZER 15,7, bzw. 20,3% harnsauren Kalk (bei 25,9, bzw. 29,7% harnsaurem Natron). Dieser Befund, der durchaus nicht konstant erhoben wird (vgl. LEHMANN, MARCHAND, L'HERITIER, EBSTEIN) ist von Bedeutung für die Röntgendiagnostik.

Nach ACHARD und Mitarbeitern konnte im Tophus außerdem *Cholesterin*, und zwar in Tafeln nachgewiesen werden. In den Gelenkablagerungen wurde Cholesterin bis jetzt nicht gefunden.

Anhang:

Die HEBERDENSchen Knoten.

Über die Frage, ob die von HEBERDEN 1801 beschriebenen *nodi digitorum* zur Gicht, bzw. zur uratischen Diathese gehören, herrscht auch heute noch keine restlose Übereinstimmung.

Diese Knoten finden sich vorwiegend an den End- und Mittelgelenken der Finger, besonders am Sattelgelenk des Daumens, gelegentlich auch an Zehengelenken. Sie sind in der Regel kleinerbsgroß, von derber bis harter Konsistenz, gegen die Unterlage nicht verschieblich. Es liegen ihnen folgende pathologisch-anatomisch, bzw. röntgenologisch nachweisbare Veränderungen zugrunde:

1. eine Verdickung der Gelenkkapsel, welche kleine isolierte Knochenstückchen enthalten kann,

2. Knochenneubildung und Knochenverdickung im Bereich der gelenknahen Skeletteile, wobei besonders die Basis der Phalangen, welche die Gelenkpfanne bilden, betroffen wird. Die Gelenkköpfchen, die von den am Rand verbreiterten Gelenkpfannen hutförmig überdeckt werden, sind meist wenig verändert, gelegentlich etwas aufgetrieben, und können im Innern multiple kleincystische Zerstörungen aufweisen [KIENBOECK (1)].

Die HEBERDENSchen Knoten entstehen somit nicht nur, wie die Gichtknoten, *in der Nähe* der Gelenke, sondern stellen selbst Teile pathologisch veränderter Gelenke dar. Nach den histologischen Untersuchungen von BROGSITTER handelt es sich dabei um das Bild der Arthrosis deformans im Sinne von POMMER (1).

Bei der Verwirrung, die heute noch in der Nomenklatur der chronischen Gelenkaffektionen herrscht, ist es nicht erstaunlich, daß für dasselbe Krankheitsbild auch andere Bezeichnungen vorgeschlagen worden sind: primär chronische Polyarthrit (SCHINZ), chronischer, synovialer Gelenkrheumatismus [KIEN-

BOECK (1)]. Tatsache ist, daß die HEBERDENSchen Knoten vorwiegend bei relativ gutartig verlaufenden chronischen Gelenkaffektionen beobachtet werden.

Die immer wieder behauptete Beziehung derselben zur echten Gicht stützt sich auf den Nachweis von Uratkrystallen in den Knoten (DUCKWORTH, BROGSITTER). Dieser Befund scheint jedoch eine Ausnahme darzustellen. BROGSITTER fand unter 17 eingehend histologisch untersuchten Fällen nur 3 mit Uratkrystallen. Seine Untersuchungen haben außerdem den Beweis erbracht, daß echte Gicht und Arthrosis deformans sich keineswegs ausschließen.

Es ist eine alte Erfahrung, daß die HEBERDENSchen Knoten häufiger bei Frauen als bei Männern gefunden werden, und zwar vorwiegend während und nach dem Klimakterium. WICK, der 100 Fälle beobachtet hat, fand darunter 7mal mehr Frauen als Männer. Diese Tatsache allein bildet schon ein sehr schwerwiegendes Argument gegen die ätiologische Beziehung der HEBERDENSchen Knoten zur Gicht; dasselbe wird auch dadurch nicht geschwächt, daß die Nodi digitorum besonders häufig bei weiblichen Nachkommen von Gichtkranken beobachtet werden sollen (DUCKWORTH, LECORCHÉ).

Das Vorkommen von Uratkrystallen in den Knoten ist unseres Erachtens als zufälliges Zusammentreffen von Arthritis urica mit primär chronischer (deformierender?) Polyarthritis zu bewerten, sofern nicht eine Verwechslung mit Gichttophi vorliegt. Eine solche ist in den früheren Stadien der Knotenbildung möglich; im weiteren Verlauf erreichen allerdings die meist unregelmäßig verteilten Gichtknoten sehr viel größere Dimensionen als die HEBERDENSchen Knoten. *Die Auffassung HEBERDENS, der bereits für eine scharfe Trennung der nach ihm benannten Gebilde von der Gicht eingetreten ist, erscheint daher auch heute noch durchaus gerechtfertigt.*

7. Die Röntgendiagnostik der Gicht.

Die Bedeutung des Röntgenbildes für die Diagnose der Gicht ist früher zweifellos überschätzt worden. In den letzten Jahren hat es nicht an Stimmen gefehlt, welche in überzeugender Weise die Unsicherheit der Röntgendiagnostik bei dieser Gelenkaffektion dargestellt haben. *Selbstverständlich kann auch hier der Röntgenbefund nur im Zusammenhang mit dem gesamten klinischen Krankheitsbild verwertet werden.* Unter dieser Voraussetzung aber ist in fortgeschrittenen Fällen von Gicht dem Röntgenbild unseres Erachtens eine, wenn auch für sich allein nicht ausschlaggebende, diagnostische Bedeutung zuzuerkennen.

Zunächst ist festzuhalten, daß die Alkalisalze der \bar{U} die Röntgenstrahlen gleich stark absorbieren wie das Wasser und somit dem Röntgennachweis entgehen, bzw. nur Weichteilschatten geben. Bei der chemischen Analyse der Tophi hat sich aber gezeigt, daß in einzelnen Fällen auch Ca-Urat in nicht zu vernachlässigenden Mengen nachgewiesen werden kann. Dieses Erdalkalisalz kann gelegentlich grobfleckige Verschattungen innerhalb der Tophi verursachen. Es dürfte sich dabei jedoch um Ausnahmefälle handeln; im allgemeinen ist daran festzuhalten, daß Tophi strahlendurchlässig sind.

Da im Beginn der Erkrankung die Uratablagerungen sich meistens ausschließlich im Gelenkknorpel vorfinden, so läßt sich in diesem Stadium bei der Röntgenuntersuchung der betreffenden Gelenke kein pathologischer Befund erheben. Erst wenn Tophi im Knochen selbst entstehen, oder denselben in Mitleidenschaft ziehen, werden röntgenologische Veränderungen sichtbar. Es handelt sich dabei um scharf begrenzte cystenartige Aufhellungen an den gelenknahen Knochenpartien, den Epiphysen. Diese Knochendefekte sind in der Regel von der Gelenk-

höhle durch eine schmale Knochenlamelle getrennt. Daneben kommen auch Usuren der Gelenkfläche selbst zur Beobachtung.

Diese Veränderungen gelangen am deutlichsten zur Darstellung, je kleiner die sie umgebende Knochenmasse ist. Daraus erklärt sich die Tatsache, daß sogar kirschgroße pathologisch-anatomisch nachgewiesene Knoten in den Femurkondylen auf dem Röntgenbild nicht sichtbar sein können (BROGSITTER), während erheblich kleinere in den Finger- und den Fußknochen bereits sehr klar

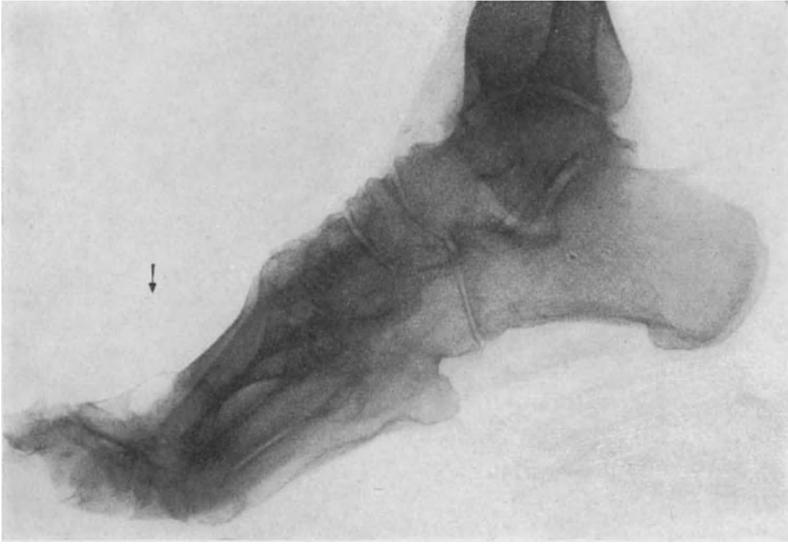


Abb. 24. J., E., 50j. Gichtknoten im Bereich der Zwischenphalangen, cystische Aufhellung mit erheblicher Knochenarrosion.

zur Darstellung gelangen. STRANGWAYS hat derartige cystenartige Gebilde bei Gichtpatienten pathologisch-anatomisch untersucht und, zum mindesten in fortgeschrittenen Fällen, ihre Wand mit Uratdepots ausgekleidet gefunden; das Zentrum war mit einer gelatinösen Masse ausgefüllt.

Die Röntgenuntersuchung deckt ferner, besonders bei chronischer Gicht, gelegentlich Ankylosen auf, welche teils fibröser, teils, wenn auch seltener, knöcherner Natur sind. Diese Versteifungen werden indessen bei der Gicht wesentlich seltener angetroffen als bei gewissen anderen chronischen Arthritiden. Partielle oder totale Luxationen kommen verhältnismäßig häufig zur Beobachtung.

Es stellt sich nun die Frage, ob die im Röntgenbild nachweisbaren Ausparungen im Bereich der Epiphysen als für die Gicht pathognomonisch zu betrachten seien. HUBER, MUNK, POTAIN u. a. haben diese Frage bejaht; von einer Reihe anderer Autoren ist sie jedoch mit guten Gründen verneint worden (KREBS, PRIBRAM, HOFFA und WOLLENBERG, STRANGWAYS, LEWELLYN, MCCLURE, MCCARTY). Es konnte in der Tat gezeigt werden, daß zum Verwechseln ähnliche Bilder bei Arthrosis deformans (Detrituscysten), bei chronischer Polyarthrititis mit Gelenkusuren, ferner bei BOECKScher Krankheit (Morbus JUENGLING), bei den Gelenkveränderungen der Hämophilie usw. vorkommen. Die Lehre von den spezifischen Röntgenveränderungen der Gicht läßt sich daher nicht mehr aufrecht-erhalten. Immerhin wird ein erfahrener Röntgenologe in gewissen Fällen doch

mit großer Wahrscheinlichkeit aus dem Röntgenbild die Diagnose Gicht stellen können [s. KIENBOECK (1)].

Zusammenfassend ist für die röntgenologische Abgrenzung der Gicht auf folgende Punkte zu achten:

1. Die Röntgenaufnahme kann nur bei bereits *fortgeschrittenen* Gelenkveränderungen für die Diagnose verwertet werden. Am besten eignen sich dazu die Zehen- und Fingergelenke.

2. Die Gicht zeigt eine ausgesprochene Bevorzugung der gelenknahen Knochenteile.

3. Als charakteristisch, wenn auch nicht pathognomonisch, können *cystenartige Aufhellungen*, besonders in den Epiphysen, betrachtet werden, die durch Knochentophi bedingt sind. Diese Cysten können nach außen durchbrechen.

4. Die erwähnten Aufhellungen sind in der Regel homogen hell, nicht wie bei der Gelenktuberkulose wolkig getrübt. Sequester finden sich nur selten darin, ebensowenig sekundäre Verkalkungen.

5. Besonders kennzeichnend ist die Tatsache, daß Verdichtungen der Knochenstruktur in der Umgebung der Aufhellungen nicht oder nur in sehr beschränktem Maße vorkommen. Diese Feststellung ist von Bedeutung für die Abgrenzung gegenüber der Tuberkulose [KIENBOECK (2)].

6. Knochenneubildungen (Osteophyten) kommen bei der Gicht kaum vor und erreichen auf jeden Fall nur sehr bescheidene Ausmaße (Abgrenzung gegenüber der Arthritis deformans).



Abb. 25. J., E. Cystische Aufhellungen innerhalb der Knochen einer Reihe von Phalangen.

Die angeführten, durch die Röntgenaufnahme nachweisbaren Veränderungen sind naturgemäß nur in den Fällen von diagnostischem Wert, in denen die pathognomonischen, äußerlich sichtbaren Tophi fehlen. BRØCHNER-MORTENSEN (3) fand die cystenartigen Knochendefekte in 20 von 64 röntgenologisch untersuchten Gichtfällen, von denen immerhin 9 weder cutane noch subcutane Tophi aufwiesen.

IV. Die Beteiligung der verschiedenen Organe bei der Gicht.

1. Nieren und ableitende Harnwege. Nierensteine.

Von allen inneren Organen ist die Niere bei der Gicht am häufigsten in Mit leidenschaft gezogen. Diese Tatsache war bereits BRIGHT aufgefallen. TODD prägte sodann den Ausdruck *gouty kidney*, „Gichtniere“. GARROD stellte den

Zusammenhang zwischen Gicht und Nierenerkrankung in den Vordergrund der Pathogenese. Auch TROUSSEAU betonte die häufige Koinzidenz von Gicht und Nierenerkrankung: «Parmi les accidents de la goutte anormale, la néphrite albumineuse, et, d'une manière plus précise, la maladie de BRIGHT, tient le premier rang». EBSTEIN (1) unterschied neben der primären Gelenkgicht eine primäre Nierengicht. Diese wenigen Hinweise zeigen, welche große Bedeutung schon frühzeitig der Niere im Krankheitsbild der Gicht beigemessen wurde.

Welches sind nun die objektiven Tatsachen, welche dieser Auffassung zugrunde liegen? Wenn wir vorerst die *Albuminurie* als Indizium der Nierenschädigung ins Auge fassen — wobei nicht übersehen werden soll, daß dieses Symptom auch bei zahlreichen „extrarenalen“ Störungen vorkommt —, so können wir dieselbe bei einem auffallend großen Prozentsatz von Gichtpatienten nachweisen. GARROD fand Albuminurie unter 1449 Gichtpatienten in 26,5% der Fälle; WILLIAMSON unter 116 Fällen 52mal, SCHNITKER und RITTER unter 55 Fällen 38mal, BRØCHNER-MORTENSEN (3) unter 99 Gichtkranken 25mal. Wir selbst konnten unter 32 Gichtikern allerdings nur 5mal Eiweiß im Urin nachweisen.

Die *Nierenfunktion*, mit den üblichen Methoden geprüft, erweist sich bei der Gicht ebenfalls häufig als beeinträchtigt. Am empfindlichsten zeigt sich dabei der VOLHARDSche Verdünnungs- und noch mehr der Konzentrationsversuch. Was Einzelheiten anbetrifft, so verweisen wir auf den Abschnitt über die Pathophysiologie der Gicht. Wir möchten hier nur erwähnen, daß COOMBS und Mitarbeiter bei 14 von insgesamt 22 Gichtpatienten maximale Werte des spezifischen Gewichtes des Urins von unter 1018 feststellten und daß wir selbst bei 17 darauf besonders untersuchten Gichtkranken 4mal maximale Werte des spezifischen Gewichtes unter 1018 und 8mal solche unter 1025 nachweisen konnten. Auch die in neuerer Zeit durchgeführten Clearancebestimmungen (vgl. S. 960f.) ergeben einen hohen Prozentsatz pathologischer Resultate. Nach BRØCHNER-MORTENSEN (1) wurde unter 34 Gichtfällen 14mal eine Harnstoffclearance von weniger als 60% der Norm gefunden. Nach COOMBS ergibt sowohl die Bestimmung der Inulin-clearance, als diejenige der Kreatininclearance unter 22 Fällen 13mal einwandfrei pathologische Werte.

Bei den relativ seltenen Gichtfällen, die zur Autopsie kommen, bildet die *Urämie* eine der häufigsten Todesursachen.

Eine *Erhöhung des arteriellen Blutdruckes* wird bei Gichtkranken häufig festgestellt. SCHNITKER und RICHTER beobachteten unter 55 Gichtpatienten 30mal eine Hypertonie. COOMBS und Mitarbeiter konnten bei etwa der Hälfte ihrer Fälle deutliche Blutdrucksteigerungen nachweisen (vgl. Tabelle 9, S. 968). Auch in unseren Fällen fand sich bei mindestens einem Drittel sichere Hypertonie (vgl. Tabelle 8), oft auch da, wo Albuminurie fehlte.

Ist dieser immer wieder bestätigte Zusammenhang von Gicht und Hypertonie rein zufällig, wie dies z. B. ALLBUTT annimmt? — Die Tatsache, daß die Gicht jahrelang bestehen kann, ohne daß eine Blutdrucksteigerung nachweisbar wäre (ROSENBLUM u. a.), bildet noch keinen Beweis für diese Annahme. Auch die Erfahrung, daß sich bei Gichtpatienten eine Erhöhung des Blutdruckes praktisch nie in jüngeren Jahren, sondern erst im mittleren oder höheren Lebensalter einstellt, schließt eine direkte Beziehung zwischen Gicht und Hypertonie keineswegs aus. FISHBERG, sowie HANHART weisen auf das gleichzeitige Vorkommen von Gicht und Blutdruckkrankheit in gewissen Familien hin. Beide Affektionen bevorzugen offensichtlich den gleichen pyknischen Konstitutionstyp. Berücksichtigen wir jedoch die zeitlichen Verhältnisse, so fällt doch eine gewisse Gesetzmäßigkeit im Auftreten der beiden Krankheiten auf. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle entwickelt sich die Hypertonie erst nach jahre- oder jahr-

zehntelangem Bestehen der Gicht. Eine Ausnahme bilden nur die früher als „sekundäre Gicht“ bezeichneten Fälle, bei denen die Blutdrucksteigerung als Symptom der Nephrosklerose oder chronischen Nephritis dem Auftreten der Gicht *vorausgeht*.

Welches ist nun das pathologisch-anatomische Substrat der erwähnten klinischen Nierensymptome? Gibt es eine für die Gicht spezifische Nierenaffektion mit eindeutigen morphologischen Merkmalen? — Diese Frage ist insofern zu bejahen, als bei Gicht Uratablagerungen in der Niere nicht selten gefunden werden (Abb. 26) und eine Schädigung des Nierenparenchyms verursachen

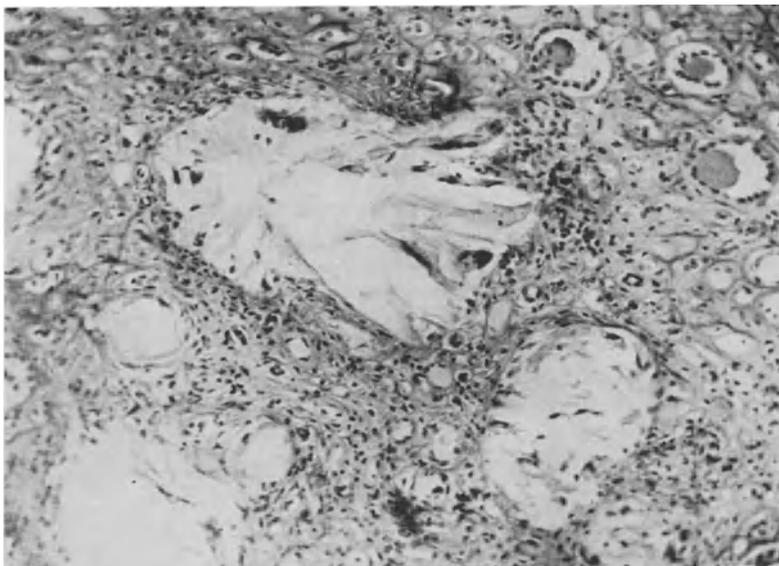


Abb. 26. Uratkristalle im Nierengewebe, von geringgradiger entzündlicher Reaktion umgeben.

können. Es besteht heute noch keine Übereinstimmung darüber, ob diese Uratdepots primär im interstitiellen Gewebe, oder aber in den Harnkanälchen, d. h. aus einem mit \bar{U} übersättigten Urin, ausgeschieden werden. Für letztere Annahme spricht nach FAHR die Tatsache, daß sehr häufig im Zentrum eines Nierentophus ein der Nekrose verfallenes Harnkanälchen bzw. eine Sammelröhre gefunden wird. Die Ansicht EBSTEINS, daß die Urate in vorbestehenden Nekroseherden abgelagert werden, ist heute wohl allgemein verlassen zugunsten der Auffassung, daß die Urate selbst eine Nekrose des sie umgebenden Gewebes erzeugen können. Infolge der dadurch bedingten Unterbrechung der Sammelröhre kommt es retrograd zu einer Inaktivitätsatrophie der zugehörigen Harnkanälchen und Glomeruli (ASCHOFF). Auf diese Art können beträchtliche Teile des Nierenparenchyms schließlich funktionsuntüchtig werden.

Es wäre jedoch falsch, anzunehmen, daß die obenerwähnten, so häufigen klinischen Nierensymptome sich ausschließlich, oder auch nur zur Hauptsache, auf die beschriebenen Nierenveränderungen zurückführen lassen. Gerade die schweren, zur Urämie führenden Nierenschädigungen, die bei Gichtpatienten beobachtet werden, zeigen autoptisch oft nur wenig oder gar keine Uratablagerungen, wogegen sklerotische Veränderungen der kleinen Arterien und der Glomeruli ganz im Vordergrund stehen. BROGSITTER und WODARZ fanden unter 6 autoptisch untersuchten Gichtfällen nur 2mal Uratablagerungen in den Nieren.

Bei der sog. Gichtniere von TODD handelt es sich in der Regel um eine *genuine Schrumpfniere*, die nach ihrem hervorstechendsten makroskopischen Merkmal auch als Granularatrophie der Niere bezeichnet wurde.

In England ist für diese Form der Schrumpfniere lange Zeit die Gicht als ausschließlicher, oder doch ausschlaggebender ätiologischer Faktor auch in den Fällen angenommen worden, die klinisch keine typischen Gichtanfälle aufwiesen. Als Stütze für diese Annahme wies man auf die Beobachtungen von LANCEREAUX, ORD und GREENFIELD, NORMAN MOORE und LUFF hin, welche in etwa der Hälfte der Fälle von Granularniere autoptisch Uratablagerungen in den Gelenken nachweisen konnten. Nur ein Teil der betreffenden Patienten hatte an Gichtattacken gelitten. Auch nach LEVISON ist die genuine Schrumpfniere in spezifischer Weise mit der Arthritis urica gekoppelt, und zwar nimmt er an, daß die Nierenveränderung den primären, die Uratablagerung in den Gelenken den sekundären Vorgang darstelle. Diese Auffassung kann heute nicht mehr aufrechterhalten werden. Die genuine arteriosklerotische Schrumpfniere wird auch in Ländern, wo die Gicht relativ selten vorkommt, häufig beobachtet. Außerdem entwickeln sich die klinischen Nierensymptome bei der Gicht in der Regel erst nach jahre- und jahrzehntelangem Bestehen der Gelenkaffektion, so daß die Präexistenz einer Schrumpfniere auszuschließen ist.

Auch hier stellt sich wieder die Frage ob das häufige Zusammentreffen von genuiner Schrumpfniere und Gicht ein rein zufälliges sei. LEWELLYN kommt in seiner kritischen Monographie über die Gicht im wesentlichen zu diesem Schluß; er gibt allerdings zu, daß dieselben Schädlichkeiten, welche die Gicht begünstigen (Alkohol, Blei usw.) auch der Entwicklung der arteriosklerotischen Schrumpfniere Vorschub leisten.

Auf Grund histologischer Untersuchungen an Gichtnieren, die wir gemeinsam mit H. U. ZOLLINGER ausgeführt haben und über die wir an anderer Stelle noch ausführlicher berichten werden¹, kommen wir zu einer anderen Auffassung. In den Nieren von 5 Fällen von einwandfreier Gicht zeigten sich in mehr oder weniger starker Ausbildung Veränderungen an den Glomeruli, die als Glomerulosklerose bezeichnet werden. Es handelt sich um eine Verdickung der Capillarwand sowie des intercapillären Gewebes, des Mesoangiums. Durch diese Veränderungen kommt es zum Untergang einzelner Capillarschlingen und schließlich zu einer Verödung des ganzen Glomerulus, welcher der hyalinen Degeneration anheimfällt. In Abb. 27 finden sich alle Stadien dieses Prozesses. Es ist zu betonen, daß diese Glomerulosklerose durchaus nicht einen für die Gicht spezifischen Prozeß darstellt. Histologisch ähnliche Bilder finden sich beim Diabetes mellitus (intercapilläre diabetische Glomerulosklerose KIMMELSTIELS) und bei gewissen toxischen Zuständen (Eklampsie, Sepsis usw.). Es dürfte jedoch ausgeschlossen sein, daß es sich um einfache Alterserscheinungen handelt. Durch die Feststellungen von KIMMELSTIEL und WILSON ist der Glomerulosklerose ein erhöhtes Interesse entgegengebracht worden. Die amerikanischen Autoren haben zum erstenmal den Nachweis erbracht, daß der Diabetes mellitus, d. h. eine Stoffwechselkrankheit, imstande ist, eine diffuse, progressive Nierenparenchymchädigung zu erzeugen. Dieser Umstand erscheint uns von grundlegender Bedeutung, auch wenn der Mechanismus dieser Nierenschädigung noch durchaus nicht klargestellt ist.

Die Tatsache, daß bei der Gicht ähnliche, wenn auch nicht identische Veränderungen an den Glomeruli gefunden werden können, spricht unseres Erachtens dafür, daß auch hier die *Stoffwechselstörung* für die Entstehung der nicht entzündlichen Veränderungen verantwortlich zu machen ist. Man kann also nicht nur von einer diabetischen, sondern auch von einer *gichtischen*

¹ F. KOLLER u. H. N. ZOLLINGER: Schweiz. med. Wschr. 1944.

Glomerulosklerose sprechen. Der einzige Unterschied zwischen diesen beiden Formen der Glomerulosklerose liegt darin, daß die histologischen Veränderungen der diabetischen einige spezifische Besonderheiten aufweisen (Kugel- und Kappenbildung), welche bei der gichtischen Form fehlen.

Bei beiden Formen steht die Glomerulosklerose wahrscheinlich in Zusammenhang mit der *Sklerose der Arterien und Arteriolen*, welche sich im Laufe der Gichtentwicklung in der Regel in ausgesprochenem Maße ausbildet.

Eine weitere Veränderung der erwähnten „Gichtnieren“ sind *Infiltrate des Interstitiums*. In dieser Hinsicht sind Beobachtungen von ZOLLINGER von Inter-

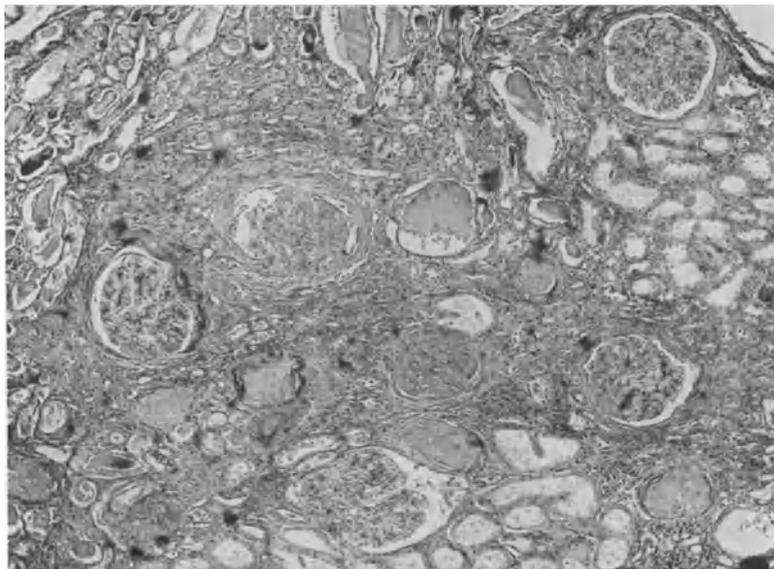


Abb. 27. Gichtische Nephrosklerose. Deutliche Verdickung der Capillarwand und des Mesoangiums in den erhaltenen Glomeruli (Glomerulosklerose). Daneben mehrere hyalin degenerierte Glomeruli. Interstitielle sklerosierende Nephritis. Tubulonephrose mit Zylindern. (Pathol.-anat. Institut der Universitätsklinik Zürich; Direktor Prof. v. MEYENBERG.)

esse, welche zeigen, daß nicht nur Infekte zu einer *interstitiellen Nephritis* führen können, sondern auch Stoffwechselstörungen, wie sie z. B. beim Plasmo-cyтом, bei der Lipoidnephrose usw. vorliegen.

Es besteht somit die Möglichkeit, daß sowohl die Glomerulo- als auch die Arteriolosklerose, sowie die interstitielle Nephritis, die man bei Gicht beobachtet, durch die gichtische Stoffwechselstörung direkt verursacht werden. Die erwähnten histologischen Veränderungen bedeuten stets eine sehr viel schwerere Nierenschädigung als die durch Uratablagerungen bedingte, welche sich aus herdförmigen Läsionen zusammensetzt. Da sie das ganze Organ in diffuser Weise betreffen, können sie durch Urämie zum Tode führen. Klinisch ist eine Differenzierung der im einzelnen Fall vorherrschenden pathologisch-anatomischen Prozesse nicht möglich. Man wird sich darauf beschränken, eine diffuse gichtische Nierenschädigung zu diagnostizieren, für welche wir die Bezeichnung „*gichtische Nephrosklerose*“ vorschlagen möchten. Die Diagnose wird dann mit Wahrscheinlichkeit gestellt werden können, wenn bei einer jahrelang bestehenden Gicht Albuminurie, Hypertonie, Einschränkung der Nierenfunktion usw. nachweisbar werden. Ob es möglich ist, durch frühzeitige sachgemäße Therapie (Senkung des Blut- \bar{U} -Spiegels) diese gefährlichste Komplikation zu verhüten, müssen erst weitere Untersuchungen zeigen.

Durch die erwähnten Beobachtungen, die noch an weiteren Fällen nachgeprüft werden müssen und durch deren Vergleich mit den Nierenveränderungen bei andern Stoffwechselstörungen erhält die Diskussion über die Entstehung der Gichtschumpfniere eine neue Grundlage. Während es sich früher nur darum handelte, abzuwägen, ob die Arteriosklerose rein zufällig mit Gicht kombiniert vorkomme, oder sich auf dem gleichen konstitutionellen Terrain entwickle, oder endlich ob sie durch die Gicht in ihrer Entwicklung begünstigt werde, muß jetzt eine vierte Möglichkeit in den Vordergrund gerückt werden, nämlich diejenige, daß die gichtische Stoffwechselstörung als solche die progressive Nierenschädigung *erzeuge*.

Der Nierenstein bei der Gicht. Schon den alten Autoren war der Zusammenhang zwischen Gicht und Harnsteinen wohl bekannt. ERASMUS VON ROTTERDAM hat an THOMAS MORUS geschrieben:

„Du hast Nierensteine und ich habe die Gicht, wir haben zwei Schwestern geheiratet.“

SYDENHAM, BOERHAAVE, VAN SWIETEN, MORGAGNI u. a. war diese Beziehung sehr geläufig. SYDENHAM schreibt:

„Auch bildet der Stein einen Teil des Krankheitsstoffes, den ich als das Wesen der Gicht ansehen möchte: aber welches auch der Ursprung dieses Übels sei, der Kranke hat oft genug Anlaß zur Erwägung, was unangenehmer von beiden sei: Gicht oder Stein?“

Nierensteine finden sich je nach den verschiedenen Autoren bei 10—20 und mehr Prozent aller Gichtkranken. FREUND fand Nierensteine in 25% seiner Gichtfälle, TABLOTT und COOMBS in 4 von 25, BRÖCHNER-MORTENSEN in 15 von 100. In der Regel handelt es sich um \bar{U} -Steine, daneben kommen gelegentlich auch Oxalat- und Phosphatkonkremente vor. Dieses Überwiegen der \bar{U} -Steine bei der gichtischen Nephrolithiasis entspricht bekanntlich durchaus nicht der relativen Häufigkeit dieser Steinart bei der Gesamtzahl der Nephrolithiasisfälle. HELLSTRÖM z. B. stellte unter 750 Fällen mit Nierenstein nur in 5% Uratkonkremente fest, MANN unter 136 Fällen in 10%. Die Tatsache, daß bei der Arthritis urica fast ausschließlich \bar{U} -Steine gefunden werden, spricht mit aller Deutlichkeit für einen direkten Zusammenhang derselben mit der gichtischen Stoffwechselstörung.

Diese Beziehung hat seiner Zeit zur Aufstellung des Begriffs der *uratischen Diathese* geführt. Damit sollte der innere Zusammenhang aller Fälle von \bar{U} -Konkrementen und harnsaurem Urinsediment mit der Arthritis urica zum Ausdruck gebracht werden. Der Begriff stammt aus einer Zeit, in der die Abgrenzung der Gicht noch weniger scharf durchgeführt werden konnte und ist heute abzulehnen, da er Zustände zusammenfaßt, die nichts miteinander zu tun haben. (vgl. BRUGSCH, SCHOEN, HOLLER, KÄMMERER). \bar{U} -Steine kommen wesentlich häufiger als bei Gichtikern in Fällen vor, die keinerlei Gichtsymptome aufweisen und bei denen sich auch später keine Gicht entwickelt. Diese Tatsache zeigt, daß die Gicht keine *conditio sine qua non* für die Entwicklung der \bar{U} -Konkremente darstellt, entkräftet aber keineswegs die Vermutung einer genetischen Beziehung der bei Gichtpatienten vorkommenden Nephrolithiasis mit der gichtischen Stoffwechselstörung.

Klare Vorstellungen darüber fehlen uns allerdings bisher, so daß wir auf Hypothesen angewiesen sind.

Selbstverständlich kann es sich beim Zusammentreffen von Gicht und Nierenkolik nach unserer heutigen Auffassung nicht um ein Alternieren zweier Anfallskrankheiten handeln, gewissermaßen um äquivalente Erscheinungsformen einer Anfallsbereitschaft wie dies früher angenommen wurde. Fortschritte in der Klärung dieser Beziehung sind vor allem durch die Analyse der *Nierensteinbildung* im allgemeinen zu erwarten.

Voraussetzung für die Bildung von Konkrementen in den Harnwegen ist das Vorhandensein 1. einer in Bezug auf den in Betracht kommenden Stein- bzw. Sedimentsbildner *übersättigten Lösung*; 2. eines Kristallisationszentrums, welches die Ausfällung der betreffenden Substanz ermöglicht.

ad 1. Der normale Urin stellt meist eine stark übersättigte \bar{U} -Lösung dar. Die \bar{U} -Konzentration im Urin ist bei der *Gicht* gegenüber der Norm in der Regel nicht erhöht, meist um ein Geringes herabgesetzt. Das häufige Auftreten von Steinen bei der *Gicht* erscheint somit paradox. Wir werden jedoch im patho-physiologischen Teil darlegen, daß die Erniedrigung der \bar{U} -Konzentration im Urin nur während des Intervalls und auch dann nicht regelmäßig feststellbar ist, und daß im Anschluß an den akuten Anfall eine „ \bar{U} -Flut“ einsetzt, die nicht nur zu einer normalen, sondern oft sogar zu einer *übernormalen* \bar{U} -Konzentration des Urins führt.

ad 2. Als Kristallisationszentren kommen nach LICHTWITZ, TRAUBE u. a. vor allem gewisse Kolloide (Schleimsubstanzen usw.) in Betracht, die im Urin ausflocken und dadurch Sedimentsbildner an sich reißen. Auf diese Art entsteht häufig der Kern des Harnkonkrementes. KLEINSCHMIDT und NAHAMO haben gezeigt, daß einmal entstandene kleinste Konkreme auch im normalen Harn wachsen können. Der Ausfällung der erwähnten Kolloide wirken gewisse „Schutzstoffe“, wie Chondroitinschwefelsäure, Gallensäuren, Nuclensäure usw. entgegen. Ob in der Ausscheidung dieser Substanzen bei der *Gicht* infolge einer funktionellen Nierenschädigung Änderungen gegenüber der Norm eintreten, ist bisher nicht erwiesen. Für das Ausfallen der Steinbildner im Urin ist nach der Ansicht von J. MEYER u. a. die Flockung der erwähnten Mucine nicht notwendig; die Steinbildner können auch selbst als Kristallisationszentrum auftreten (tropfige Entmischung, vgl. SCHADE).

Für die *primäre* Steinbildung scheint die Infektion der Harnwege eine untergeordnete Rolle zu spielen; dagegen ist sie für das Auftreten von Steinrezidiven von größter Bedeutung.

Eine einfache Theorie der Harnsteinbildung *bei der Gicht*, aber nur bei dieser, stammt von EBSTEIN, einem guten Kenner sowohl der *Gicht* selbst wie der Lithiasis der Harnwege. EBSTEIN und NICOLAIER leiten die Uratsteine der *Gicht* ab von den \bar{U} -Konkrementen, die sich in der *Gichtniere* oft in außerordentlich großer Anzahl finden. Wir selbst haben jahrelang im mikroskopisch-chemischen Kurs eine derartige *Gichtniere* benutzt, um an den jeweils mit der Nadel aus dem Parenchym herausgehobenen \bar{U} -Konkrementen die Murexidprobe ausführen zu lassen, wohl über 50 Reaktionen. An jeder Nadel lag jeweils eine gewisse Zahl von Konkrementen, an denen die Niere unerschöpflich schien. Derartige Herdchen können durch weitere Einschmelzung des Gewebes schließlich ins Nierenbecken durchbrechen. Daneben behält aber schon EBSTEIN andere Entstehungsmöglichkeiten der Uratsteine bei *Gicht* ausdrücklich vor.

Wir geben hier die Abbildung EBSTEINs mit der zugehörigen Erläuterung wieder:

„Die Urate — saures harnsaures Natron — des *Gichtherdes* (a) sind durch Digerieren des Präparates in Wasser gelöst. Der *Gichtherd* befindet sich in einem nur an einer Stelle (b) offenen Hohlraum. Hier kommuniziert er mit einem engen Kanale (c). Der Hohlraum ist offenbar durch Einschmelzung einer größeren Reihe von Harnkanälchen entstanden. Er wird umgeben durch eine relativ dicke Schicht mit ziemlich reichlichen Kernen ausgestatteten faserigen Bindegewebes. Ein Glomerulus konkurriert bei der Entstehung dieses *Gichtherdes* nicht, weil derselbe sich an einer Stelle befindet, wo Glomeruli nicht vorkommen. Der Kanal (c), mit dem der gedachte Hohlraum kommuniziert, ist seiner ganzen Konfiguration nach ein Harnkanälchen. Während häufig die nach Lösung der Harnsäure zurückbleibende, aus gestorbenen Albuminaten bestehende Substanz ein homogenes oder leicht granuliertes

Aussehen zeigt, ist dieselbe (a) hier vielfach gestreift. Die Streifen verlaufen meist einander parallel. In diesem nekrotischen Gewebe sind nur in den peripheren Partien einzelne, meist wie Schatten erscheinende Kerne sichtbar, nur an wenigen Stellen sieht man dieselben etwas deutlicher hervortreten.

Zwei Dinge sind ohne weiteres aus dem oben Mitgeteilten klar:

1. daß in den Gichtherden der Niere ein Material gegeben ist, welches der Ausgangspunkt von kleinen Konkretionen in der Niere selbst werden kann,

2. daß dieses Material, wenn es in loco wächst oder durch die Harnkanälchen in die Harnwege fortgeschwemmt wird und liegen bleibt, hier wie dort zu größeren Harnsteinen sich entwickeln kann.

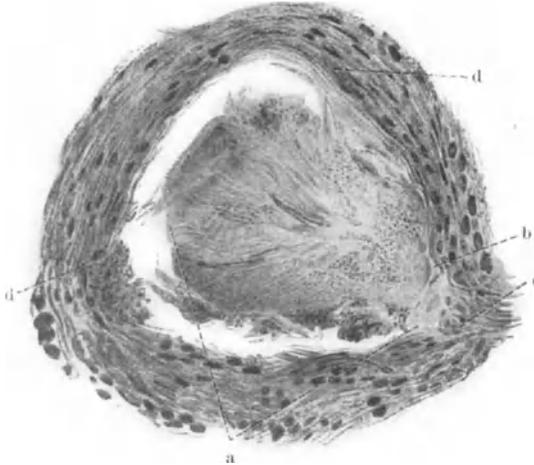


Abb. 28. Nierentophus. Entstehung eines Nierensteins bei Gicht nach EBSTEIN.

a Gichtherd. b Kommunikation des Hohlraumes, welcher den Gichtherd umgibt mit dem Kanal c, der einem Harnkanälchen entspricht, d kernreiches Bindegewebe, welches den Hohlraum kapselartig umgibt.

Es würde sich also bei dieser Auffassung darum handeln, daß *zunächst* ein Gewebekonglomerat *nach Art eines Tophus in der Niere* entstände. Diese Erscheinung ist durch vielfache Beobachtung sichergestellt. Der im Parenchym entstandene Urat-herd würde dann abgestoßen und als *Sequester* ins Nierenbecken gelangen und damit den *Kern des Harnwegekonglomerats* bilden, an den sich die weitere Uratschale ansetzen würde.

Diese vielleicht etwas mechanistisch vereinfachende Auffassung über die Entstehung der Konglomerate, die aber doch in ihren wesentlichen Punkten der direkten Beobachtung entstammt, scheint uns nicht unwichtig. Sie würde u. a. der

Tatsache gerecht, daß die Steinkrankheit, wenn auch häufig bei Gicht vorkommend, *doch eben noch häufiger vermißt wird*, was schwieriger zu erklären ist auf Grund einer sekretorisch bedingten Anomalie des Harns, z. B. auf Grund des Fehlens von *Schutzkolloiden*, wie dies von LICHTWITZ ausführlich dargelegt wird. Denn wenn die Harnsteinbildung in einer mit dem Wesen der Gicht verbundenen *Sekretionsanomalie* ihren Ursprung hätte, müßte sie doch wohl häufiger sein. Tophi dagegen, die nach EBSTEIN als Ausgangspunkt der Uratsteine betrachtet werden müssen, kommen bekanntermaßen nur in einem Teil der Gichtfälle vor, und es ist anzunehmen, daß wieder nur eine Minderzahl der renalen Tophi ins Nierenbecken gelangen und dadurch zu Konglomeraten werden.

2. Die Zirkulationsorgane.

Die Mehrzahl der Autoren läßt einen gewissen Zusammenhang der bei Gichtkern beobachteten Störungen dieses Organsystems mit der Arthritis urica gelten. In der älteren Literatur nehmen die Ausführungen darüber einen breiten Raum ein. Es muß indessen betont werden, daß *es für Gicht spezifische Herz- oder Gefäßschädigungen nicht gibt*. Die zur Seltenheit nachgewiesenen Uratablagerungen in den Herzklappen (COUPLAND, LANCEREAUX, HENCH usw.) und in der Gefäßwand (BRAMSON, LANDERER, BENICE-JONES, SCHROEDER VAN DER KOLK) können niemals für die bei Gichtkranken häufig vorkommenden klinischen Herz- und Kreislaufsymptome verantwortlich gemacht werden. Es handelt sich dabei vielmehr, ähnlich wie bei den Nieren, um *atheromatöse Veränderungen*

der verschiedensten Arterien, speziell auch der Coronararterien, mit ihren Rückwirkungen auf das Myokard. Dazu gehören ferner die nicht seltenen Störungen der Reizbildung und Reizleitung, von der Extrasystolie bis zum Vorhofflimmern. Eine wichtige Rolle spielt bei den Kreislaufsymptomen der Gichtkranken der arterielle Hochdruck mit all seinen Begleiterscheinungen. Es ist nicht so sehr die Art der Kreislaufschädigungen, *als vielmehr ihre Häufigkeit in einem verhältnismäßig frühen Lebensalter, für die Gicht kennzeichnend*. MINKOWSKI hat diese Wahrnehmung dahin zusammengefaßt, daß „die überwiegende Mehrzahl der an Gicht Leidenden früher oder später, und zwar verhältnismäßig früh, arteriosklerotisch wird“. Dabei bezieht er sich u. a. auf eine Mitteilung von NORMAN MOORE, der bei 80 Gichtfällen autoptisch 54mal mehr oder weniger starke Arteriosklerose des Gefäßsystems gefunden hat, und zwar

unter 17	Fällen im Alter von	20—40	Jahren	8	Sklerosen	= 47%
„ 46	„ „ „ „	40—60	„	32	„	= 70%
„ 15	„ „ „ „	60—80	„	14	„	= 93%

Das entspricht dem allgemeinen Eindruck der Ärzte über das Verhalten der Atheromatose bei der Gicht. GUDZENT (5), der die Sektionsprotokolle von 77 in der Berliner Charité im Zeitabschnitt von 1901—1925 verstorbenen Gichtpatienten zusammenstellte, fand bei 73 derselben eine Sklerose der Nierenarterien, bei 29 eine solche der Coronararterien und bei 55 Sklerose anderer Arterien. In 22 Fällen bildeten die Herz- und Gefäßveränderungen die direkte Todesursache (darunter in 11 Fällen Gehirnblutungen). Nur in 9 von den 77 Fällen wies das Herz keine pathologischen Veränderungen auf. BRØCHNER-MORTENSEN (3) beobachtete 9 Gichttodesfälle; bei 6 wird Herzinsuffizienz als Todesursache angegeben. Die Sektion war in 8 Fällen ausgeführt worden. Sie hat in einem Fall eine syphilitische Aortitis ergeben; in allen übrigen eine mehr oder weniger schwere Sklerose der Aorta und der Kranzgefäße.

HENCH (1), der sich im allgemeinen den Gichtkomplikationen innerer Organe gegenüber skeptisch verhält, anerkennt die Begünstigung kardiovaskulärer Schädigungen durch die Gicht und führt als häufigste Todesursache bei diesem Leiden den Herzinfarkt und die Hirnapoplexie an.

Die zweifellos vorhandene Häufung der Arteriosklerose bei der Gicht hat zahlreiche Deutungen gefunden. Von vornherein abzulehnen ist die Auslösung oder Begünstigung der Gicht durch die Arteriosklerose, da letztere in der Mehrzahl der Fälle erst nach jahre- oder jahrzehntelangem Bestehen der Arthritis urica stärker hervortreten pflegt. Umgekehrt scheint die Annahme einer Begünstigung der Arteriosklerose durch die gichtische Stoffwechselstörung, analog den Verhältnissen beim Diabetes mellitus, sehr naheliegend. Es ist jedoch hervorzuheben, daß auch bei schon lange dauernder Gicht autoptisch gelegentlich völlig intakte Arterien (Aorta, Coronargefäße usw.) gefunden werden, wovon wir uns selbst kürzlich wieder überzeugen konnten. Außerdem ist ein Vergleich mit der Zuckerkrankheit nicht ohne weiteres statthaft: Die ausgesprochene Neigung der letzteren zur Bildung von Arterienthrombosen auf arteriosklerotischer Grundlage mit konsekutiver Gangrän der Extremitäten, scheint für die Gicht nicht zuzutreffen, es sei denn, daß eine Kombination von Gicht und Diabetes vorliege.

EBSTEIN berichtet von einem Fall, bei dem sich eine Gangrän der einen, dann der anderen Großzehe im Anschluß an einen Gichtanfall ausgebildet hatte. Es handelte sich um einen Patienten, der bereits früher an Anfällen von Angina pectoris und an Diabetes gelitten hatte.

Die Annahme, daß Arteriosklerose und Gicht *koordinierte* Störungen darstellen, Störungen, die durch dieselben Faktoren (Alkohol, Überernährung, Blei) begünstigt bzw. ausgelöst werden und die sich auf demselben oder ähnlichem konstitutionellen Boden entwickeln, wurde u. a. von LEWELLYN vertreten.

Die neueren Erkenntnisse über die große Bedeutung entzündlicher Arterienveränderungen in den verschiedensten Gefäßgebieten veranlassen uns, auch für die so häufige Kombination der Gicht mit Arteriosklerose auf die Möglichkeit hinzuweisen, daß auch bei der Gicht *entzündliche* Arterienveränderungen die Grundlage der so intensiven und frühzeitig auftretenden sog. Arteriosklerose bilden könnte. Die entzündliche Genese nicht nur des Herzinfarktes, der Cerebralapoplexie, der Pankreasapoplexie und vielleicht auch des Ulcus ventriculi im Sinne primär entzündlicher Arterienveränderungen ist schon vielfach durch Einzelbeispiele belegt. Es scheint uns daher möglich, daß die Arterienveränderung bei der Gicht *nicht eine Folge* der eigentlichen Krankheit, sondern *Parallelerscheinung* des Gichtanfalls darstellen könnte. Die gleiche Noxe, die an Gelenken die Anfälle auslöst, könnte dazu angetan sein, Gefäßläsionen zunächst umschriebener Natur zu setzen. Diese Gefäßschädigungen würden allmählich immer größere Bezirke einbeziehen und damit nach und nach das Bild der allgemeinen „Arteriosklerose“ hervorrufen. Der histologische Nachweis entzündlicher Arterienveränderungen steht allerdings, wie wir betonen möchten, noch aus, während sklerotische Gefäßveränderungen (vgl. S. 900) mit Sicherheit festgestellt worden sind.

Ein erheblicher Prozentsatz der Gichtkranken stirbt an Herzinfarkt, Apoplexie oder Urämie, und auch für das renale Geschehen (unter Ausschluß des Nierensteins) können wohl ähnliche Grundlagen angenommen werden, wie für die Genese der Gichtarteritis.

Im einzelnen lassen sich, wie bereits erwähnt, sehr verschiedenartige Befunde am Herz erheben und es ist daher nur irreführend, von einem „Gicht Herz“ zu sprechen. In direkter Beziehung zu den bei Gicht so häufigen sklerotischen Nierenveränderungen stehen die Hypertrophie und Dilatation des linken Ventrikels, die sich elektrokardiographisch oft schon sehr frühzeitig zu erkennen geben. Auf das Vorkommen des arteriellen Hochdruckes bei der Gicht haben wir bereits hingewiesen (S. 898).

Neben den Rückwirkungen der Hypertonie auf die Kreislauforgane finden wir auch Herzdilatationen, die alle Herzhöhlen betreffen und röntgenologisch das Bild der „myopathischen“ Konfiguration erkennen lassen. Die anatomische Grundlage dieser Fälle ist in der Regel eine Myokardfibrose als Folge einer Coronarsklerose, wobei das klinische Bild der *Angina pectoris* durchaus nicht immer bestanden haben muß. Es war allerdings schon den älteren Autoren aufgefallen, daß die Gicht relativ häufig mit Angina pectoris kombiniert vorkommt, und die Ähnlichkeit der Symptomatologie (anfallsweises Auftreten, große Schmerzhaftigkeit) hatte zur Auffassung geführt, die Angina pectoris sei gleichsam als Äquivalent eines Gichtanfalls zu deuten und stelle daher eine besondere Form der „irregulären“ Gicht dar. Es braucht wohl nicht besonders betont zu werden, daß diese Annahme nur noch historisches Interesse beanspruchen kann, nachdem nachgewiesen ist, daß sich die Coronarsklerose bei Gichtkranken weder rein klinisch noch elektrokardiographisch von derjenigen bei Nichtgichtikern unterscheidet.

Neben den häufigen Myokardschädigungen finden sich bei der Gicht Endokardveränderungen eher selten. Klappenfehler kommen nicht häufiger vor als dem Alter der Patienten entspricht. Am ehesten werden noch sklerotische Klappenveränderungen autoptisch nachgewiesen, und zwar vorwiegend an der Aorta [GUDZENT (5)].

3. Der Verdauungsapparat.

Klagen, die sich auf die Verdauungsorgane beziehen, sind bei Gichtpatienten nicht selten. Die häufigsten Beschwerden sind: schlechter Appetit,

Druck auf die Magengegend, schlechter Geschmack im Mund, Obstipation; sie bieten also in keiner Weise etwas für die Gicht Charakteristisches.

Der Umstand, daß der Gichtanfall selbst mit gewissen Vorboten von seiten der Verdauungsorgane beginnt, hat wiederholt Veranlassung gegeben, auch den Dauerzustand der Gichtkrankheit auf irgendwelche Vergiftungswirkung aus dem Verdauungstrakt zu beziehen.

Bei den Kranken unseres Beobachtungsgutes sind einschlägige Klagen selten gewesen. Es mag sich bei den diesbezüglichen, so häufigen Angaben früherer Autoren zum Teil um suburämische Störungen gehandelt haben, die zu jener Zeit noch nicht scharf erfaßt werden konnten. Möglicherweise ist, wie THANNHAUSER (3) annimmt, ein Teil der in früherer Zeit geltend gemachten Beschwerden auch durch Medikamente, z. B. die noch wenig gereinigte Tinctura Colchici, veranlaßt worden.

4. Die Leber und die Gallenwege.

Die Leber als Zentralorgan des Stoffwechsels spielt in der Theorie der Gicht eine wichtige Rolle. In ihr findet sich, wenigstens im tierischen Organismus, die Xanthinoxidase, welche die Überführung des Xanthins in \bar{U} ermöglicht. Außerdem ist die Leber beim Säugetier befähigt, die \bar{U} zu Allantoin abzubauen (Uricase). Die Untersuchungen von QUICK (2) u. a., welche die Bedeutung der extrarenalen Ursachen der Hyperurikämie in den Vordergrund rücken, werfen neues Licht auf die Rolle, welche die Leber in der Pathogenese der Gicht spielen kann (S. 972). CHROMETZKA (4) hat neuerdings auf Grund experimenteller Untersuchungen ebenfalls der Leber eine besondere Bedeutung im Purinstoffwechsel zuerkannt. Daß gewisse Leberparenchymerkrankungen mit einer Hyperurikämie einhergehen können, entspricht einer wiederholt bestätigten Beobachtung.

Unter den verschiedenen Leberparenchymschädigungen steht bei den Gichtpatienten die LAENNECSche *Lebercirrhose* zahlenmäßig an erster Stelle. Ihr ungewöhnlich häufiges Vorkommen ist zweifellos mit dem bei Gicht so oft feststellbaren Alkoholabusus in direkte Beziehung zu setzen. Leider macht die sichere klinische Erfassung, besonders der leichteren Formen der Lebercirrhose, auch heute noch oft erhebliche Schwierigkeiten. Für den Nachweis der Häufigkeit dieser Lebererkrankung bei der Gicht wären daher in erster Linie pathologisch-anatomische Statistiken wünschenswert. Solche finden sich jedoch nur spärlich und betreffen eine geringe Anzahl von Fällen. Unter den 80 Sektionsfällen von Gichtikern, über die NORMAN MOORE berichtet, sind 3 Lebercirrhosen ausdrücklich als solche vermerkt und bei 15 weiteren Fällen wird eine Vermehrung des Bindegewebes, erhöhte Konsistenz, bzw. eine raue Oberfläche der Leber angegeben. BRÖCHNER-MORTENSEN (3) stellte unter 8 zur Autopsie gelangten Gichtfällen 4 Lebercirrhosen fest, eine für Dänemark sehr auffallende Erscheinung. 5 Sektionen von Gichtikern unseres Beobachtungsgutes ergaben 3 Lebercirrhosen. Klinisch wurden unter 47 darauf untersuchten Gichtpatienten von BRÖCHNER-MORTENSEN Symptome einer Leberschädigung 17mal nachgewiesen (positiver Ausfall der Urobilinprobe, Erhöhung des Ikterusindex, Gehalt des Serums an chininresistenter Lipase usw.). Wir selbst stellten an unserem Material so häufig Lebercirrhosen fest, daß es auch für die Verhältnisse von Zürich, wo Cirrhosen in etwa 12% aller Autopsien von Männern nachgewiesen werden, auffallen muß.

Besteht somit über die Häufigkeit dieser Erkrankung bei der Gicht kaum mehr ein begründeter Zweifel, so ist die Rolle, welche diese Leberschädigung in der Pathogenese der Arthritis urica spielt, noch durchaus nicht geklärt. Es hält schwer, darin eine *Conditio sine qua non* für das Zustandekommen der

Gicht zu sehen, wenn wir wissen, daß letztere schon mit 17 Jahren (Fall 2) beginnen kann, zu einer Zeit also, wo die alkoholische Lebercirrhose kaum vorkommt, und daß die Gicht gelegentlich auch Alkoholabstinenten befällt. Die Annahme, daß die Cirrhose eine lediglich koordinierte Störung darstelle, ist daher auch heute noch die wahrscheinlichste.

Die Entstehung von *Gallensteinen* scheint mit der Gicht in keinem Zusammenhang zu stehen. NORMAN MOORE fand unter seinen 80 zur Sektion gelangten Fällen nur 3mal Gallensteine, während NAUNYN aus größeren Sektionsstatistiken eine Häufigkeit von 5—12% für das gesamte Obduktionsmaterial berechnete. Die Tatsache, daß Gallensteine bei Frauen öfter vorkommen als bei Männern, spricht ebenfalls gegen eine Beziehung der Cholelithiasis zur Gicht.

5. Die Respirationsorgane.

Abgesehen von gelegentlichen, recht seltenen Tophusbildungen im Knorpelgerüst der Nase, des Kehlkopfes und der Bronchien, wie sie schon von VIRCHOW und von LITTEN beschrieben worden sind, gibt es keine spezifisch gichtischen Erkrankungen der Atmungsorgane. Auf einen gewissen Zusammenhang der Gicht mit *Asthma* und *Heufieber* wird im Abschnitt über die Allergie hingewiesen werden. THANNHAUSER und WEINSCHENK haben bei Asthmatikern durch Injektion von Natriumurat Asthmaanfalle auslösen können. Doch scheint beim Asthma keine Störung in der Ausscheidung der \bar{U} zu bestehen.

Im Anschluß an Pneumonien, d. h. in der Regel im Lösungsstadium derselben, kommen nicht selten Gichtanfalle zur Auslösung. Wir haben selbst wiederholt Gelegenheit gehabt, diese Erscheinung zu beobachten. Sie fand früher ihre Erklärung darin, daß bei der Lösung der Pneumonie aus den Leukocytenkernen reichlich Purine entstehen, mit denen Blut und Gewebe überschwemmt werden. Auf Grund der neueren Beobachtungen über die \bar{U} -Ausscheidung und über die Unmöglichkeit, durch eine Kost von hohem Puringehalt oder durch \bar{U} -Injektionen regelmäßig einen Gichtanfall auszulösen, erscheint diese Deutung nicht mehr zwingend. Viele Autoren sind heute geneigt, die Entstehung eines Gichtanfalls im Lösungsstadium der Pneumonie als durch infektiöse Allergene bedingt anzusehen. Es geben ja auch Entzündungen anderer Art, sowie Operationstraumen, bei denen die Entstehung von zusätzlichen Purinen nicht oder doch nicht wesentlich in Frage kommt, nicht selten Veranlassung zur Entstehung eines akuten Anfalls bei Gichtpatienten.

6. Das Nervensystem.

Störungen von seiten des Nervensystems bei Gichtkranken sind in den seltensten Fällen auf die gichtische Stoffwechselstörungen als solche zurückzuführen. Uratablagerungen in den weichen Hirnhäuten sind beschrieben worden. Von Interesse ist vor allem ein von OLLIVIER eingehend beschriebener Fall eines 45jährigen Mannes, bei dem wegen lanzinierender Schmerzen und Gürtelgefühl eine Tabes vermutet wurde und wo die Autopsie ausgedehnte Uratablagerungen auf der Außenseite der Dura mater des Rückenmarks aufdeckte.

Viel häufiger finden sich bei Gichtkranken neurologische Störungen infolge vasculärer, vor allem *arteriosklerotischer* Schädigungen des Zentralnervensystems. Auf die Begünstigung der Arteriosklerose durch die Gicht haben wir bereits hingewiesen (S. 904). Apoplexien sind eine häufige Todesursache der Gichtiker.

Ferner sind nervöse Störungen bei Gicht nicht selten auf eine chronische Alkohol- oder Bleiintoxikation zurückzuführen (Polyneuritiden, Encephalopathien, Korsakow). Auch eine beginnende Urämie kann als Ursache für die Störung des Zentralnervensystems in Betracht kommen.

Von der französischen Schule, vor allem von TROUSSEAU ist die Migräne als typisches Beispiel einer „larvierten“ Gicht angeführt worden. Wenn wir diese Ansicht heute auch nicht mehr teilen können, so ist das häufige Vorkommen der Migräne bei Gichtpatienten selbst oder in ihrer Familie nicht zu leugnen und am ehesten als Ausdruck der ererbten Veranlagung zu *allergischen Reaktionen* zu deuten. Ob dieselbe Erklärung auch für das gelegentliche Zusammentreffen von Epilepsie und Gicht zutrifft, erscheint mehr als zweifelhaft. — Daß es stoffwechselbedingte gichtische Psychosen und Neurosen gebe, ist durch nichts erwiesen. Gewisse, bei Gichtpatienten immer wieder feststellbare Charakterveränderungen wie Gereiztheit, Empfindlichkeit, Mißtrauen, Wutausbrüche, Affektlabilität im Essen usw. dürften teils als Reaktion auf die sehr schmerzhaft chronische Erkrankung, teils auch als Folge des Alkoholabusus zu deuten sein.

7. Die Sinnesorgane.

a) *Das Auge.* Die Beteiligung des Auges bei der Gicht ist früher stark überschätzt worden. Alle möglichen Erkrankungen dieses Organes wurden als „Gichtmetastasen“ gedeutet. Was dabei der Kritik standgehalten hat, ist so wenig, daß nach unserer *heutigen Auffassung das Auge von der Gicht praktisch verschont bleibt.*

Während des akuten Gichtanfalls oder unmittelbar vor dessen Beginn wird bisweilen eine plötzlich auftretende, meist katarrhalische *Conjunctivitis* beobachtet.

Uratablagerungen im Auge sind äußerst selten. Es wurden solche in der Sklera, sowie in den Lidern beobachtet, wo sie mit einem Chalazion verwechselt werden können.

Als besonders typisch galt früher die *gichtische Skleritis und Episkleritis*. In den meisten Fällen dürfte es sich dabei um eine Verwechslung mit der rheumatischen Episkleritis gehandelt haben. Ein so zuverlässiger Beobachter wie FUCHS wies schon 1895 darauf hin, daß er unter 22 Fällen von rezidivierender, flüchtiger Episkleritis keinen einzigen gefunden habe, der unzweifelhaft an Gicht gelitten hätte. Die Skleritis wurde früher als „reguläre Augengicht“ mit der typischen Gelenkgicht verglichen. Wahrscheinlich gehören auch die „*okulären Gichtanfalle*“ KRÜCKMANNs hierher: heftige nächtliche Schmerzanfälle in einem oder in beiden Augen mit Rötung und Schwellung der Bindehaut und der Lider, gelegentlich begleitet von Hornhauttrübung, Iritis, sowie Glaskörpertrübung, Erscheinungen, die auffallend rasch wieder abklingen.

Die gichtische *Iritis* steht auf ebenso schwachen Füßen wie die Skleritis und Episkleritis. Auch hier ist wahrscheinlich eine Verwechslung mit der rheumatischen Iritis häufig vorgekommen. Über gichtische Erkrankungen der *Linse*, des *Glaskörpers*, der *Aderhaut* und der *Netzhaut* ist nichts Sicheres bekannt. Die gelegentlich beobachteten Conjunctival- und Retinalblutungen sind wohl meist auf die durch die Gicht begünstigte Atherosklerose und Hypertonie zurückzuführen.

Ein direkter Zusammenhang zwischen *Glaukom* und *Gicht* wird heute allgemein abgelehnt.

b) *Das Ohr.* Mit Ausnahme der besonders typischen Tophi an der Ohrmuschel (vgl. S. 890) scheint die Gicht bei Erkrankungen des Ohres keine Rolle zu spielen. Die früher vertretene Auffassung, daß die bei Gichtikern im höheren Alter häufig beobachtete Schwerhörigkeit auf gichtischen Veränderungen in den Gelenken der Gehörknöchelchen beruhe, hat nur noch historisches Interesse.

8. Die Haut.

Auf die Bevorzugung der Haut und des subcutanen Gewebes durch die Uratablagerungen haben wir bereits im Abschnitt über die Tophi hingewiesen.

Unter den Hautaffektionen, die bei der Gicht beobachtet werden, steht das *Ekzem* weitaus an erster Stelle. Bereits GARROD hat auf diese Tatsache eindrücklich hingewiesen. Er schätzte die Zahl der mit Ekzem Behafteten unter den Gichtpatienten auf mindestens 30%. Diese Beobachtung ist heute im Lichte der Allergielehre dem Verständnis nähergerückt. Sie ordnet sich ein in Beobachtungen über entsprechende *allergische Reaktionen* in andern Organen (Asthma bronchiale, Heufieber, Migräne usw.), die bei Gichtikern und deren Familienglieder häufig vorkommen (vgl. S. 918 u. 924).

Auch *Urticaria* haben wir in der Anamnese von Gichtpatienten wiederholt festgestellt.

Die früher immer wieder vertretene Auffassung, daß die *Psoriasis* besonders häufig bei Gichtkranken vorkomme, dürfte wohl zur Hauptsache auf einer Verwechslung der Arthritis urica mit der spezifischen *Arthritis psoriatica* beruhen. Die letztere Form der Arthritis kann infolge ihrer Schmerzhaftigkeit und der Lokalisation in den kleinen Gelenken mit der \bar{U} -Gicht eine gewisse Ähnlichkeit aufweisen.

E. Vorkommen.

1. Häufigkeit und geographische Verbreitung.

Die echte Gicht gilt allgemein als eine seltene Krankheit. Diese Auffassung ist so verbreitet, daß man heutzutage in der Differentialdiagnose der Gelenkleiden vielfach gar nicht mehr an Gicht denkt. Es ist dies für Arzt und Patient um so bedauerlicher, als die Therapie der Gicht doch im allgemeinen dankbarer ist, als diejenige der meisten anderen chronischen Gelenkaffektionen.

Als besonders zuverlässig gelten die auf *Sektionsmaterial* basierenden Statistiken. Sie haben zweifellos den Vorteil, daß nur einwandfreie Fälle, d. h. solche mit nachgewiesenen Uratniederschlägen, zur Gicht gezählt werden. Der Prozentsatz der Fälle von Arthritis urica ist in diesen Statistiken sicher nicht zu hoch; er kann aber *zu niedrig* sein, da nicht bei allen Sektionen die Gelenke und speziell die Zehengelenke, eröffnet werden. Damit kann mancher Gichtfall übersehen werden, zumal in den übrigen Organen, auch in den Nieren, makroskopische und mikroskopische Uratniederschläge fehlen können. Mit diesem Vorbehalt geben wir die nachstehenden Zahlen wieder:

Nach GUDZENT und HOLZMANN fanden sich unter 32089 Autopsien in Berlin (1927) 76 Gichtfälle (ausschließlich Männer) = $2,4\%$. EHRENMANN stellte an einem Material von 22588 Sektionen in München (1914—1934) 30 sichere Gichtfälle fest (= $1,3\%$). FUTCHER fand 1915 in London unter 18000 Sektionen 56 Fälle von Arthritis urica (= $3,1\%$).

Die *klinischen* Angaben schwanken je nach dem Autor, der Gesellschaftsschicht, aus der die Patienten stammen, der Gegend, sowie der Zeitperiode, erheblich. Es ist selbstverständlich, daß diese Schwankungen nicht allein durch die tatsächlich vorliegenden Unterschiede in der Häufigkeit der Gicht bedingt sind, sondern daß dabei auch die mehr oder weniger strengen Anforderungen, welche an die Diagnose gestellt werden, sowie die besondere Aufmerksamkeit, mit der nach Gicht gefahndet wird, eine Rolle spielen. Am deutlichsten kommt dieser Umstand in der Statistik von HILL zum Ausdruck (s. Tabelle 3).

HILL weist darauf hin, wie der Wechsel unter den Spitalärzten sich in der Statistik ausdrückt. Ein Indikator für die Zuverlässigkeit der Diagnose ist der Anteil des weiblichen Geschlechts unter den Gichtikern; 1916—1920 machen die gichtkranken Frauen im Devonshire Royal Hospital ein Drittel aller Gichtaufnahmen aus. HILL selbst bezweifelt, ob es sich dabei stets um echte Arthritis urica gehandelt habe. Mit der Einführung der Blut \bar{U} -Bestimmung sinkt die Zahl der Gichtpatienten deutlich ab (von 34,8 auf $26,6\%$), zweifelsohne kann seit

der Verwertung dieses Laboratoriumstests die Gichtdiagnose sehr viel zuverlässiger gestellt werden. Die Häufigkeit der Krankheit bleibt aber auch nachher recht groß: 26,6 und 27,6‰.

Tabelle 3. Statistik des Devonshire Royal Hospital.

Zeitraum	Total- aufnahmen	davon Gichtfälle		in Prozent aller Aufnahmen
		Männer	Frauen	
1886—1890	12114		158	1,3
1891—1895	12497		400	3,2
1896—1900	14224	324	20	2,4
Wechsel im Ärztstab, 5 neue Ärzte.				
1901—1905	15836	743	91	5,26
1906—1910	18019	511	62	3,18
1911—1915	20702	784	120	4,36
1916—1920	21557	722	362	5,0
Wechsel im Ärztstab, 6 neue Ärzte.				
1921—1925	17829	408	213	3,48
Einführung der Bestimmung der Blut- \bar{U} .				
1926—1930	19219	392	121	2,66
1931—1935	18833	427	94	2,76

Während in England eher die Neigung besteht, zuviel Gicht zu diagnostizieren, scheint im deutschen Sprachgebiet die gegenteilige Tendenz vorzuherrschen. Aus den Angaben MINKOWSKIS, eines ausgezeichneten und kritischen Gichtkenners, geht hervor, daß er im ersten Jahre seiner Tätigkeit in Köln (1901) unter 2863 Spitalpatienten 10 Fälle von Gicht gefunden hatte (= 3,5‰); vorher, von 1895—1900, waren im gleichen Krankenhaus unter 23870 Aufnahmen nur 14 Fälle (= 0,6‰) festgestellt worden.

Wesentlich häufiger konnte MINKOWSKI die Gicht unter seinen Privatpatienten nachweisen. Unter 1700 Fällen waren 48 Gichtiker (= 28,2‰). In Königsberg fielen ihm unter den Spitalpatienten nur sehr wenig Gichtkranke auf. Als er einmal einem älteren Arzte gegenüber hervorhob, die Gicht müsse in Ostpreußen selten sein, führte ihn dieser an seinen Stammtisch in einer besseren Weinstube, wo unter 8 anwesenden Herren 3 an typischen Gichtanfällen gelitten hatten; ein weiterer Gast fehlte, weil er gerade an einem akuten Gichtanfall darniederlag. Das häufigere Vorkommen der Gicht in den höheren Gesellschaftsschichten wird auch von BRUGSCH (5) bestätigt, der in seiner Privatpraxis zwei- bis dreimal so viel Gichtpatienten zu Gesicht bekam als in der Klinik.

Geographische Verbreitung. Es ist allgemein anerkannt, daß in bezug auf die Zahl der Gichtiker kaum ein Land sich mit England messen kann. LLEWELLYN betont, daß im Gegensatz zu anderen Ländern in England nicht nur die höheren, sondern alle Gesellschaftsschichten in etwa gleicher Häufigkeit befallen werden. Nach EBSTEIN (1) wurden von 1869—1871 auf der inneren Abteilung des St. George-Hospital in London unter insgesamt 4695 Aufnahmen 97 Fälle von Gicht diagnostiziert (= 20,6‰). Vergleichsweise konnten 1874 bis 1876 an der medizinischen Klinik in München unter einer Gesamtzahl von 4670 Aufnahmen nur 11 Gichtfälle festgestellt werden (= 2,4‰). Wie erwähnt, betrug am Devonshire Royal Hospital der Anteil der Gichtpatienten unter sämtlichen Aufnahmen in den Jahren 1926—1935 etwa 27‰. Demgegenüber fand BRUGSCH in der gleichen Periode in Deutschland unter den Spitalpatienten 2—3‰ Gichtiker. An der medizinischen Klinik in Zürich wurden unter insgesamt 28021 Aufnahmen der Jahre 1934—1942 27 Fälle von Gicht festgestellt (= etwa 1‰). Die Gicht scheint also in England sehr viel häufiger zu sein.

als in Deutschland und in der Schweiz. LLEWELLYN zitiert aber eine Angabe von LUFF, wonach die Gichtkranken im St. Bartholomews Hospital in London nur $3,7\%$ aller Patienten ausgemacht hätten. Auch nach der bereits erwähnten pathologisch-anatomischen Statistik von FUTCHER erscheint der Unterschied in der Häufigkeit zwischen England und Deutschland zwar deutlich, aber nicht so ausgesprochen wie in den mitgeteilten klinischen Statistiken.

Über das Vorkommen der Gicht in den verschiedenen Ländern unseres Kontinents sind wir mehr auf Vermutungen angewiesen als auf exakte und einwandfrei vergleichbare Angaben. RENDU teilt in einer bereits 1884 erschienenen Arbeit Europa in bezug auf die Verbreitung der Gicht in drei Zonen ein: Eine erste, in der die Gicht recht selten ist, umfaßt die Mittelmeerländer Spanien, Südfrankreich, Italien, Griechenland und die Türkei; die zweite Zone, wo sie etwas häufiger, aber immer noch relativ selten auftritt, erstreckt sich über die mitteleuropäischen Staaten Frankreich und Deutschland gegen Dänemark, Schweden und Norwegen, wobei in den letzteren Staaten die Frequenz etwas zunimmt. Die dritte Zone, in der die Gicht einen wesentlichen Anteil an der Gesamtmorbidität ausmacht, umfaßt England und die Niederlande. Der letzteren Angabe widerspricht DUCKWORTH, der die Gicht als in Holland selten vorkommend bezeichnet. Innerhalb Deutschlands scheint die Gicht in Bayern am häufigsten vorzukommen [SCHITTENHELM (3), STEPP und WENDT], was auf die besonderen Lebensgewohnheiten der dortigen Bevölkerung zurückgeführt wird. In Österreich, wo eine kohlehydratreiche und relativ fleischarme Nahrung bevorzugt wird, ist die Gicht selten (HOEGLER).

In den Vereinigten Staaten soll die Gicht nach HENCH (1) nicht selten sein. Die Behauptung von DUCKWORTH (1890), daß die Krankheit in USA. so gut wie unbekannt sei, ist sicher unrichtig. Schon W. OSLER weist darauf hin, daß diese Krankheit in Amerika oft verkannt werde. LUFF konnte nachweisen, daß am John Hopkins Hospital in Baltimore die Gichtiker von der Gesamtzahl der während 14 Jahren aufgenommenen Kranken $2,6\%$ ausmachten. Einen geringeren Prozentsatz gibt COHEN für das General Hospital in Philadelphia an: von insgesamt 414 296 Aufnahmen der Jahre 1929—1935 waren 47 Gichtiker ($= 0,11\%$).

Nach HENCH (1) sind 10% aller an der Mayoklinik behandelten Arthritiden echte Gichtfälle. Vergleichsweise fand HOEGLER in Wien unter 188 Patienten mit Gelenkleiden 3 Gichtkranke ($= 1,6\%$); an der medizinischen Klinik in Zürich fanden wir auf 764 Kranke mit Gelenkaffektionen 27 Gichtiker ($= 3,5\%$).

In Japan soll die Gicht so gut wie überhaupt nicht vorkommen [BRUGSCH (5)]; in China ist sie nach LLEWELLYN äußerst selten.

Ist die Gicht in den letzten Jahren im Rückgang begriffen? Diese Frage wird von BRUGSCH (5), HEUPKE u. a. für Deutschland bejaht. BRUGSCH führt z. B. an, daß in der Periode von 1904—1914 unter seinen Klinikpatienten sich etwa 10% Gichtfälle befanden, während nach 1919 nur noch $2\text{—}3\%$ festgestellt werden konnten. Für die Schweiz (Zürich) können wir diese Abnahme der Häufigkeit nicht bestätigen. In den Vereinigten Staaten soll nach HENCH (1) die Gicht ebenfalls nicht seltener geworden sein: „Nicht die Gicht ist verschwunden, sondern die Fähigkeit der Ärzte, Gicht zu diagnostizieren.“ HERRICK und TYSON (New York) sprechen von einer „vergessenen“ Krankheit: „es scheint Mode geworden zu sein, in der Differentialdiagnose die Gicht rundweg zu ignorieren“.

Wenn also in gewissen Gegenden eine Abnahme der Gicht vorliegt, so ist dieselbe auf jeden Fall keine allgemeine. Sie scheint nur dort vorzukommen, wo die Lebensgewohnheiten sich wesentlich geändert haben. Das war in augenfälliger Weise in Deutschland im ersten Weltkrieg und in den Nachkriegsjahren der Fall [LICHTWITZ (2)].

Solche Schwankungen in der Häufigkeit der Gicht wurden in der Geschichte schon wiederholt festgestellt. CORRADI weist darauf hin, daß die Gicht, die in Italien zur Cäsarenzeit außerordentlich häufig gewesen sei, heute in diesem Lande eine Seltenheit darstelle. Unterschiede im Klima können dafür nicht verantwortlich gemacht werden; es sind vor allem die Lebensgewohnheiten und die Ernährungsweise als bestimmend anzusehen.

So lückenhaft unsere Kenntnisse über Häufigkeit und geographische Verbreitung der Gicht auch sind, so geben sie doch einige wertvolle Anhaltspunkte für die den Ausbruch der Krankheit begünstigenden Umwelteinflüsse.

Das *Klima* spielt dabei jedenfalls keine bedeutende Rolle. So ist z. B. in Irland mit ähnlichem Klima wie England die Gicht selten. Auch wird geltend gemacht, daß Europäer, die ihre Lebensgewohnheiten mit in die Tropen nehmen, auch dort an Gicht erkranken können, während umgekehrt Türken, Chinesen oder Neger, letztere z. B. als Köche auf englischen Schiffen, wenn sie die europäische Lebensweise angenommen haben, nicht so selten an Gicht erkranken.

Diese letztere Beobachtung zeigt, daß auch die *Rasse* nicht ausschlaggebend ist.

Sehr viel wichtiger für das mehr oder weniger häufige Vorkommen der Gicht sind die Lebensgewohnheiten: Überernährung bei geringer körperlicher Betätigung, Genußmittel, vor allem die alkoholischen Getränke usw. Nach dem übereinstimmenden Urteil der meisten, erfahrenen Gichtforscher werden dadurch die regionären Unterschiede im Vorkommen der Krankheit in genügender Weise erklärt.

2. Das Geschlecht.

Die Gicht ist sehr viel häufiger bei Männern als bei Frauen. Diese Tatsache ist bereits HIPPOKRATES aufgefallen und seither von allen Autoren, die sich mit der Gicht beschäftigt haben, bestätigt worden. Sie geht auch aus sämtlichen Statistiken hervor, bei denen auf eine scharfe Abgrenzung der Gicht von anderen chronischen Arthritiden geachtet wurde (Tab. 4).

Einzig im dekadenten Rom soll nach SENECA die Gicht bei Frauen ebenso häufig geworden sein wie bei Männern.

Unter den 33 von uns klinisch beobachteten Fällen findet sich keine Frau.

JACOBSON stellte unter seinen Gichtpatienten 5% Frauen fest, TALBOTT und COOMBS 8%, FREUND 10%, GIBSON und KERSLEY 11%, SHERWOOD 20%, HILL 22,5% und VORHAUS und KRAMER sogar 36%. Die letzten 3 Prozentsätze fallen ganz aus der Reihe. Unter den 93 Fällen von HILL waren 21 Frauen, von denen jedoch 15 gar keine Gelenksymptome boten, sondern an sog. „abartikulärer Gicht“ litten. Unseres Erachtens können diese Fälle nicht zur echten Gicht gezählt werden. VORHAUS und KRAMER verfügen nur über 25 Fälle von Gicht, unter denen sich 9 Frauen fanden. Abgesehen davon, daß es sich bei dieser kleinen Zahl um einen Zufall handeln kann, wird auch hier von HENCH (2) die Diagnose in einigen Fällen angezweifelt.

Tabelle 4.

Autor	Zahl der Gichtfälle	davon Frauen	Prozentsatz von Frauen %
PÂTISSIER	80	2	2 $\frac{1}{2}$
DURAND-FARDEL	500	22	4 $\frac{1}{2}$
LECORCHÉ	150	12	8
EBSTEIN	194	12	6
FUTCHER	92	4	4 $\frac{1}{2}$
WILLIAMSON	116	1	0,9
SCHNITKER und RICHTER	55	4	7 $\frac{1}{2}$
COHEN	47	3	6 $\frac{1}{2}$
BRÖCHNER-MORTENSEN (3)	100	3	3

Die in früheren Arbeiten immer wiederkehrende Behauptung, daß die Gicht bei der Frau meist atypisch verlaufe und viel seltener zur Bildung von Tophi führe, beruht — wie LLEWELLYN zweifellos mit Recht hervorhebt — zum Teil sicher auf einer Verwechslung echter Gicht mit Osteoarthrosis deformans und anderen chronischen Gelenkaffektionen. FREUND stellte bei seinen sämtlichen weiblichen Fällen eine klassische Gicht mit Hyperurikämie, wiederholten akuten Anfällen und vollkommen beschwerdefreiem Intervall fest. Auch einwandfreie Tophusgicht wurde wiederholt bei Frauen festgestellt (HALSTED u. a.).

Die Angaben älterer Autoren, welche einen hohen Prozentsatz von Frauen unter ihren Gichtpatienten gefunden hatte, sind daher mit größter Vorsicht zu verwerten.

Wie erklärt sich diese auffallende Bevorzugung des männlichen Geschlechtes? Die Tatsache, daß Frauen ebenfalls an Gicht erkranken können, spricht noch nicht gegen eine *Geschlechtsgebundenheit der Erbanlage*, d. h. gegen eine Lokalisation der Anlage im Geschlechtschromosom.

Die Rotgrünblindheit z. B., welche einen recessiv geschlechtsgebundenen Erbgang zeigt, erweist sich auch auf die beiden Geschlechter etwa im gleichen Verhältnis verteilt wie die Gicht (nach VERSCHUER ist sie etwa 18mal häufiger beim männlichen als beim weiblichen Geschlecht).

Wenn die Bluterkrankheit, welche ebenfalls einen recessiv geschlechtsgebundenen Erbgang aufweist, beim weiblichen Geschlecht nicht vorkommt, so beruht dies nach BAUER darauf, daß die Anlage in homozygotem Zustand letale Wirkung hat. Bei der Gicht muß jedoch, wie wir im Abschnitt über die Heredität ausführen werden, eine *dominante* Vererbung angenommen werden. Die häufige Übertragung der Gicht vom Vater auf den Sohn schließt jedoch sowohl einen dominant wie einen recessiv *geschlechtsgebundenen* Erbgang mit Sicherheit aus.

Von den meisten Autoren werden daher *exogene* Einflüsse (Alkoholabusus, Blei usw.) für das vorwiegende Befallenwerden des männlichen Geschlechtes angeschuldigt. Ob diese Ursachen für sich allein eine genügende Erklärung liefern oder ob auch noch hormonale oder sonstige Einflüsse eine Rolle spielen, kann heute nicht mit Sicherheit entschieden werden.

F. Erbllichkeit und Konstitution.

ARETAEUS von Kappadozien (1. Jahrh. n. Chr.) und CAELIUS AURELIANUS (4. Jahrh.) haben als erste die Erbllichkeit der Gicht hervorgehoben. VAN SWIETEN (1700—1772) schreibt in seinen Kommentaren zu BOERHAAVES Aphorismen, daß der Gichtkranke fast immer wieder Gichtkranke erzeuge, daß bei der Gicht die Erbllichkeit bedeutungsvoller sei als bei irgendeiner anderen Krankheit. BOERHAAVE (1715—1758) selbst hielt aber die Gicht noch für kontagiös. Im Gegensatz dazu sah der schottische Arzt WILLIAM CULLEN (1710—1790) in der Heredität die allein maßgebende Ursache der Gicht.

Die großen Statistiken über die Vererbung der Krankheit stammen zum Teil aus älterer Zeit; sie verdienen aber immer noch aufgeführt zu werden. So fanden

SCUDAMORE	1819 (England)	von 522 Gichtfällen	332 = 63%	erblich bedingt
PÂTISSIER	1847 (Frankreich)	„ 80	„ 34 = 43%	„ „
GAIRDNER	1849 (England)	„ 156	„ 134 = 86%	„ „
BRAUN	1860 (Wiesbaden)	„ 65	„ 65 = 100%	„ „
LECORCHÉ	1884 (Frankreich)	„ 110	„ 63 = 57%	„ „
EBSTEIN	1889 (Deutschland)	„ 194	„ 77 = 40%	„ „
LUFF	1895 (England)	„ 300	„ 244 = 82%	„ „

GARROD konnte 1847 bei seinen Spitalpatienten die Erblichkeit des Leidens in 50%, bei seinen Privatpatienten in 75% der Fälle nachweisen. WILLIAM ROBERTS stellte 1890 ebenfalls bei etwa $\frac{3}{4}$ seiner Kranken aus begüterten Gesellschaftsschichten Heredität fest.

Neuere Statistiken ergeben einen geringeren Prozentsatz. FUTCHER (1915, London) fand Erblichkeit in 31%, WILLIAMSON (1920, Chicago) in 10%, COHEN (1926, Vereinigte Staaten) in 11%, BRØCHNER-MORTENSEN (3) (1941, Kopenhagen) ebenfalls in 11% der Fälle. Aus unserem eigenen Krankengut, das sich ganz überwiegend aus einer nicht ortsansässigen, flottanten Bevölkerung rekrutiert, sind uns 2 Fälle mit sicher nachgewiesener Gicht in der Familie bekannt geworden.

Bei den modernen Statistiken, die unsrige mitinbegriffen, ist zu betonen, daß es sich vorwiegend um Patienten aus ärmeren Bevölkerungsschichten handelt, bei denen oft nur eine unvollkommene Familienanamnese zu erheben ist. Dies trifft in besonderem Maße für die Gichtkranken von WILLIAMSON zu, die dem Proletariat von Chicago entstammten. Der von GARROD und vielen anderen Klinikern hervorgehobene Unterschied zwischen wohlhabenden und unbemittelten Patienten weist deutlich darauf hin, daß die erbliche Anlage um so häufiger nachgewiesen wird, je besseren Einblick der Arzt in die Familienverhältnisse des Kranken erlangen kann. Dieser Umstand dürfte bei den Privatpatienten mehr ins Gewicht fallen als der andere, daß vermögliche Leute durchschnittlich einer üppigeren Lebensweise fröhnen und dadurch der Erkrankung an Gicht stärker ausgesetzt sind.

In einer 1933 unter Leitung MATTHIEU PIERRE WEILS von RAMIREZ durchgeführten, sorgfältigen Studie: „L'hérédité goutteuse“ wurde unter 50 Gichtikern in der Aszendenz 22mal Gicht festgestellt.

Für die Beurteilung der Art der Vererbung sind folgende Einzelheiten von Bedeutung: SCUDAMORE fand bei seinen 322 nachweisbar belasteten Fällen, daß 181mal der Vater, 59mal die Mutter, 24mal beide Eltern, 37mal ein Großvater und je 3mal beide Großväter bzw. eine Großmutter und eine Tante an Gicht gelitten hatten. Außerdem war in 21 Fällen ein Onkel gichtkrank gewesen. Unter den 134 belasteten Fällen GAIRDNERs waren 50mal der Vater, 24mal die Mutter und auffallenderweise sogar 60mal beide Eltern Gichtiker gewesen. LUFF fand unter seinen 244 Fällen mit bekannter Gichtheredität eine Übertragung der Erbanlage durch den Vater in 53%, durch die Mutter in 21% und durch die Großeltern für den Rest der Fälle. Unter den 22 Gichtfällen mit nachgewiesener erblicher Belastung die WEIL und RAMIREZ erwähnen, fand sich Gicht 14mal beim Vater, 8mal beim Großvater oder Urgroßvater (unter Überspringen der dem Probanden vorangegangenen Generation), und zwar 4mal beim Großvater väterlicherseits, 3mal bei demjenigen mütterlicherseits und einmal bei einem Urgroßvater. Die Mutter der Patienten war in keinem Fall gichtkrank, übertrug aber in 3 Fällen die Gichtanlage. Bei 2 Patienten ließ sich Gicht sowohl in der väterlichen, wie in der mütterlichen Aszendenz nachweisen. In 7 Fällen war die Krankheit auch in den Seitenlinien manifest geworden, und zwar 6mal bei Brüdern, einmal bei einem Vetter und einmal bei einer Tante. Diese starke hereditäre Belastung ist um so auffallender, als die (französischen) Patienten WEILs aus sehr kleinen Familien stammen (unter den 50 Patienten waren 22 Einzelkinder!).

Am häufigsten wird somit die Gicht durch den Vater übertragen. GARROD berichtet von einem Patienten, der ihm mitteilte, „daß seit vier Jahrhunderten immer der älteste Sohn der Familie die Gicht bekommen habe, sowie er in den Besitz der Familiengüter gelangt war“. Tatsächlich ist das Vorkommen der Krankheit bei Vater und Sohn, oft bereits beim Großvater, sehr oft festgestellt

worden, so daß ein dominanter Erbgang der Disposition für die Gicht angenommen werden muß (WEITZ u. a.). VERSCHUER nimmt wohl mit Recht an, daß der Erbgang *unregelmäßig dominant* sei, d. h. es wird eine Gichtanlage vererbt, die aber noch einer äußeren Schädigung bedarf, um manifest zu werden. Die Intensität dieser Umweltfaktoren, welche zum Ausbruch der Krankheit notwendig sind, muß allerdings je nach der Durchschlagskraft der Erbanlage als außerordentlich verschieden angenommen werden. Es ist demnach denkbar, daß ein Träger einer Gichtanlage bei Vermeidung gewisser schädlicher Einflüsse nicht erkrankt, während bei seinem Sohn die Gicht wieder manifest wird. Auf diese Art läßt sich das Überspringen einer Generation erklären, wie es von zahlreichen Forschern festgestellt worden ist. Erschwerend für die Erforschung des Erbanges wirkt sich die Tatsache aus, daß die Gicht auf recht verschiedenen Altersstufen zum Ausbruch kommen kann und daß daher das Verschontbleiben von Familiengliedern, die im jugendlichen oder mittleren Alter gestorben sind, nicht besagt, daß sie auch gichtfrei geblieben wären, wenn sie länger gelebt hätten. Dieser Umstand ist auch zu berücksichtigen, wenn in der Aszendenz eines Gichtkranken auch bei sorgfältiger Nachforschung keine Belastung mit Gicht zu finden ist. Derartige Fälle wurden von SCUDAMORE, GARROD, ROBERTS, LUFF, BOUCHARD u. a. als *erworbene* Gicht bezeichnet. Die Tatsache, daß Patienten mit „erworbener“ Gicht häufig gichtkranke Nachkommen haben, zeigt, daß diese Bezeichnung unrichtig ist. — Die von DARWIN, LAMARK u. a. vertretene Ansicht über die Vererbung erworbener Eigenschaften ist heute allgemein verlassen. Dagegen könnte in solchen Fällen, sofern nicht doch eine erbliche Belastung vorliegt, die eine Generation übersprungen hat, die Möglichkeit einer *Mutation* in Betracht kommen, d. h. derartige Gichtiker wären als Idiovarianten anzusprechen.

Wir möchten uns also der schon von CULLEN, BRAUN, LECORCHÉ, LLEWELLYN u. a. vertretenen Auffassung anschließen, *wonach die Gicht sich ausschließlich auf dem Boden einer spezifischen erblichen Disposition (oder einer Mutation) entwickle.*

Für die Abschätzung der Rolle, welche die Umweltfaktoren bei der Auslösung der Krankheit spielen, würde sich die Zwillingsforschung in erster Linie eignen. Leider liegen diesbezügliche Untersuchungen bisher nicht vor, was in Anbetracht der Seltenheit der Krankheit nicht erstaunlich ist. Auf die Bevorzugung gewisser Berufe durch die Gicht, sowie auf die Bedeutung der Allergie als Auslösfaktor werden wir im folgenden Abschnitt näher eingehen. Es darf jedoch schon hier festgestellt werden, daß die Annahme einer obligaten Erbanlage bei der Gicht durchaus nicht zu einem therapeutischen und prophylaktischen Nihilismus verleiten soll; denn das Studium der Gichtikerfamilien spricht dafür, daß bei nicht allzu schwerer Erbanlage die Vermeidung von äußeren Schädlichkeiten die Entwicklung der Krankheit zu hemmen, ja sogar ihren Ausbruch zu verhindern oder doch hinauszuschieben vermag.

Stark umstritten ist die Frage, ob die gichtische Erbanlage nur als Teil einer allgemeinen erblichen Disposition zu Stoffwechselkrankheiten verschiedener Art aufzufassen sei. In erster Linie kommen hier in Betracht *Diabetes mellitus* und Fettsucht. STOSCH wies schon 1828 auf das Auftreten von Zucker im Harn von Gichtkranken hin. In England hat PROUT etwa um die gleiche Zeit die Beobachtung gemacht, daß viele Diabetiker aus Gichtikerfamilien hervorgehen und oft bereits selbst an Gichtanfällen gelitten haben, ehe der Diabetes manifest wurde. Später haben GARROD, CHARCOT, und in Deutschland vor allem EBSTEIN (1), auf den Zusammenhang beider Stoffwechselkrankheiten hingewiesen. Am deutlichsten kommt derselbe zum Ausdruck, wenn nicht nur das Zusammenreffen von Gicht und Diabetes bei ein und demselben Individuum, sondern auch

das Vorkommen beider Krankheiten innerhalb der Familie berücksichtigt wird. CHARCOT erwähnt als Beispiel eine Sippe, in welcher durch drei Generationen hindurch Gicht, Diabetes und Fettsucht in der verschiedensten Weise vergesellschaftet vorkamen. BOUCHARD stellte in der Familienanamnese von 100 Diabetikern 18mal Gicht fest. In der Arbeit von WEIL und RAMIREZ finden sich bei insgesamt 50 Gichtikerfamilien deren 10 mit Diabetes; 3mal waren Gicht und Zuckerkrankheit beim gleichen Individuum nachweisbar. Unter unseren eigenen 32 Gichtfällen konnten wir 2mal Diabetes beim Probanden selbst feststellen; in drei weiteren Fällen kam diese Krankheit in der Familie vor. LECORCHÉ beobachtete bei 23 seiner 150 Gichtpatienten Zuckerausscheidung. Von 42 Gichtikern, über die UMBER berichtet, waren 7 zugleich diabetisch und 24 ausgesprochen korpulent. P. VIOLE (1) stellte in 1% seiner Gichtfälle das Vorkommen von Diabetes fest.

Bezieht man umgekehrt die Zahl der gleichzeitig an Gicht und an Diabetes Erkrankten auf die Gesamtzahl der Diabetiker, so ergeben sich Verhältnisse, die je nach der Gegend und der Gesellschaftsschicht erheblich voneinander abweichen. v. NOORDEN (Frankfurt und Wien) fand Gicht bei 8% seiner Diabetiker, KUELZ (Bonn) in 3,4%, NAUNYN (Straßburg) in 2,3%, CANTANI (Neapel) in 0,5%.

Diese Zahlen, welche ausschließlich das gleichzeitige Vorkommen der beiden Stoffwechselkrankheiten bei ein und demselben Individuum berücksichtigen, sind für die Beurteilung des Zusammenhanges derselben allein nicht entscheidend. Erst eingehende Familienforschungen werden darüber Klarheit verschaffen. Auf keinen Fall dürfte das Zusammentreffen von Gicht und Diabetes ein nur zufälliges sein.

MINKOWSKI u. a. betonen, daß sich der Diabetes in der Regel erst nach jahrelangem Bestehen einer Gicht entwickle. Meist handle es sich um einen *leichten Altersdiabetes*. Ausnahmsweise geht aber der Diabetes dem Auftreten der Gicht auch voraus. In einem unserer Fälle traten typische Gichtanfälle erst im 56. Altersjahr auf, nachdem schon seit 10 Jahren ein Diabetes bestanden und 5 Jahre vorher im Anschluß an die Amputation einer gangränösen Zehe zu einem Koma geführt hatte. Die Gichtanfälle können einen bereits bestehenden Diabetes manifest werden lassen. UMBER zitiert einen Fall, wo eine Gichtattacke ein tödliches Coma diabeticum ausgelöst hatte.

Das Zusammentreffen der *Fettsucht* mit Gicht ist ebenfalls eine bekannte Erscheinung. BRØCHNER-MORTENSEN (3) stellte bei insgesamt 84 Gichtpatienten 62mal (74%) *Übergewicht* fest, wobei als Maß desselben ein Übersteigen des Sollgewichtes um mindestens 10% angenommen wird. Bei 45 Fällen wurde das Sollgewicht vom tatsächlichen um mindestens 20%, bei 20 Fällen um mindestens 30%, bei 17 Fällen um mindestens 40% und bei 7 Fällen sogar um 50% und mehr übertroffen. Nur 5 Patienten wiesen ein *unternormales* Gewicht auf (mindestens 10% unter dem Sollgewicht). WILLIAMSON hat unter 101 der armen Bevölkerung entstammenden Gichtpatienten 92 übergewichtige gefunden; 11 waren hochgradig adipös. Wir fanden unter 31 Gichtkranken 17 Übergewichtige (Körpergewicht um 10% und mehr höher als das Sollgewicht); davon zeigten 5 eine hochgradige Adipositas (Körpergewicht zwischen 95 und 114 kg bei durchschnittlicher oder unterdurchschnittlicher Körpergröße). Eigentlich magere Patienten zählten wir nur 2. Bei 6 Patienten ließ sich auffallende Fettsucht in der Familie nachweisen. Besonders eindrucklich ist folgendes Beispiel:

Proband selbst, der seit dem 35. Lebensjahr an Gichtanfällen leidet, früher Metzger, wiegt 115 kg, sein Vater, ebenfalls Metzger, wog angeblich 150 kg, war Diabetiker und starb an Apoplexie. Die Mutter, 115 kg, starb an „Blutsturz“. Sämtliche 12 Geschwister des Patienten wiegen jedes über 100 kg. Proband hat 2 Söhne; der eine, Metzger, hat bereits ein Körpergewicht von 105 kg, der zweite, Oberkellner, wiegt 83 kg.

Da sich unter den Gichtikern oft ausgesprochene Vielesser finden, ist es im Einzelfall schwer zu entscheiden, wieviel von der Adipositas auf Mästung und wieviel auf Erbanlage zurückzuführen ist. THANNHAUSER (3) gibt an, bei Gichtkranken nie eine *rein endogene* Adipositas gesehen zu haben. UMBER (5) nimmt als Bindeglied der Trias Gicht-Diabetes-Fettsucht Überernährung an. Unseres Erachtens muß die erbliche Disposition neben diesem gemeinsamen äußeren Faktor mitberücksichtigt werden. Dabei sei jedoch betont, daß von einer eigentlichen Koppelung der Erbanlage für Gicht mit denjenigen für Diabetes und Fettsucht nicht die Rede sein kann. Ein regelmäßiges Alternieren und Vikariieren der Stoffwechselkrankheiten, wie es bei einer solchen Koppelung vorkommen müßte, ist nie einwandfrei nachgewiesen worden.

Ähnlich verhält es sich mit der vererbten Disposition zu *allergischen Reaktionen*. Über das häufige Zusammentreffen von Allergiebereitschaft und Gicht besteht, wie wir im folgenden Abschnitt ausführen werden, kein Zweifel. Von HANHART ist auf Grund der Erhebungen an zahlreichen Sippenafeln die meist *dominante Vererbung* der allergischen Disposition einwandfrei nachgewiesen worden. Diese Bereitschaft äußert sich sowohl als Heufieber, wie auch als Asthma bronchiale, Migräne, Ekzem, Urticaria, QUINCKESches Ödem usw. Solche Reaktionen kommen nicht nur beim Gichtkranken selbst, sondern ganz besonders auch in seiner Familie vor. Bezeichnenderweise litt, wie HANHART erwähnt, der Engländer BOSTOCK, der zum erstenmal das Heufieber beschrieben hat (1828), gleichzeitig an dieser häufigsten Form der allergischen Reaktion und an Gicht. LENZ konnte bei 5 Enkeln eines gichtischen Ehepaares Heufieber konstatieren. HIS hat schon 1912 auf das Vorkommen von angioneurotischem Ödem und intermittierenden Gelenkschwellungen bei Gicht hingewiesen:

„Fall 1. Mutter und deren Brüder *Gichtiker*. Probandin selbst hat Ödem und Periostschwellung am linken Unterschenkel und 1 Jahr später rechts *Ischias* sowie *Synovialschwellung beider Kniegelenke*. Seit langem besteht Urticaria, besonders nach Obstipation. Im Blut 10,5 mg-% Mononatriumurat. — Fall 2. Vater und Mutter *Gichtiker*. Probandin hat leichte *HEBERDENSche Knoten* an den Fingern und von Zeit zu Zeit stark schmerzhaft, anfallsweise Knie- sowie Kiefergelenkschwellungen. Im Blut 5,1 mg-% Mononatriumurat. — Fall 4. Vater *Gichtiker*. Mutter *arthritisch*. Probandin hatte bis zum 7. Jahr oft Nesselfieber und im Erwachsenenalter Anfälle von Gelenkschmerzen, zum Teil mit Schwellungen und von universeller Urticaria begleitet. Im Blut 10 mg-% Mononatriumurat. Besserung durch vegetarische Diät. In einem weiteren Fall mit 9,2 mg-% Mononatriumurat im Blut bestanden häufig rezidivierende herumwandernde QUINCKESche Ödeme.“

Bekanntlich wurde von GAENSSLEN (1921) der intermittierende Gelenkhydrops in die allergischen Reaktionen eingereiht. BEZANÇON, M. P. WEIL und L. DE GENNES, sowie neuerdings FRANÇON haben ebenfalls das Vorkommen von subakutem Hydrarthros bei Gichtikern beschrieben.

HANHART berichtet über zwei Gichtikerfamilien, bei denen die allergische Disposition deutlich zutage tritt: 1. Proband litt seit dem 31. Altersjahr an heftigem *Heufieber*, nachdem früher schon typische *Gichtanfälle* aufgetreten waren. Vater und Großvater waren ebenfalls gichtkrank, ein Onkel litt an *Diabetes*. Mutter *adipös*, eine Schwester an *Muskelrheumatismus* erkrankt. Zwei Fälle von *Bronchialasthma* in den jüngsten Seitenlinien. — In einer zweiten Familie erkrankten 2 Brüder an *Gicht*. Der eine, schwerer Alkoholiker bereits mit 20 Jahren, hatte an Frühepilepsie gelitten; der zweite, mäßiger, Universitätsprofessor, erst mit 70 Jahren. Dieser letztere litt von Jugend auf an *Migräne* mit Augenflimmern und Erbrechen, aber nur wenig an rheumatischen Beschwerden, während der Vater von jeher an *Muskelrheumatismus* laboriert hatte.

Die Migräne wurde bereits von TROUSSEAU als die „Schwester der Gicht“ bezeichnet. — In sehr deutlicher Weise kommt die allergische Disposition in der schon wiederholt zitierten Arbeit von WEIL und RAMIREZ zum Ausdruck. Von den 50 Gichtpatienten dieser Autoren zeigten 23 selbst allergische Symptome (Migräne, Urticaria, Ekzem, Überempfindlichkeit gegen Quecksilber, Rhinitis vasomotorica, nutritive Allergien: Überempfindlichkeit gegen Spargeln, Tomaten,

Erdbeeren usw.). Diese französische Statistik zeichnet sich dadurch aus, daß in den 50 Gichtikerfamilien neben den erwähnten allergischen Reaktionen und Stoffwechselkrankheiten (Diabetes und Fettsucht) auffallend viele *rheumatische Affektionen* vermerkt sind (akuter und chronischer Gelenkrheumatismus, Ischias usw.). Diese, zum Teil wenig scharf umschriebenen „rheumatischen Leiden“ bilden zweifellos eine ätiologische Vielheit. Was den akuten Gelenkrheumatismus anbetrifft, der in den Anamnesen von WEILs Gichtpatienten an erster Stelle steht, so wurde seine allergische Genese von KLINGE, ROESSLE u. a. vertreten. Auch MINKOWSKI, BOUCHARD u. a. haben auf die Häufung des Rheumatismus verus in Gichtikersippen hingewiesen.

ROSSIER (Zürich) hat folgende Familie beobachtet, in welcher Gelenkrheumatismus, Fettsucht, Hypertonie und allergische Reaktionen gehäuft vorkommen: 42jähriger Notar, leidet seit dem 25. Altersjahr an Asthmaanfällen, seit dem 31. an Gichtattacken. Im Blut 8% Eosinophile. 96,4 kg bei 165 cm. Blutdruck 180/100 mm. — Ein Bruder, 40jährig, leidet an chronischem Gelenkrheumatismus. Nach Genuß von Rotwein regelmäßig heftiges Erbrechen (allergischer Pylorusspasmus!) Asthmoide Bronchitis. — Bei einem weiteren Bruder, 47jährig, treten seit dem 36. Altersjahr Gichtanfälle auf. 77 kg bei 164 cm. Blut \bar{U} 5,8 mg.-%. Ein 4. Bruder leidet an Gicht, eine Schwester an auffallender Fettsucht. Beide Eltern waren korpulent.

Allergische Reaktionen, zusammen mit Gicht, Rheumatismus, Diabetes und Fettsucht, wurden von der älteren französischen Schule unter dem recht vagen Begriff des „*Arthritisme*“ zusammengefaßt. Es besteht kein Zweifel, daß die genannten Krankheiten in gewissen Familien gehäuft vorkommen; zur Erklärung dieser immer wieder bestätigten Beobachtung müssen wahrscheinlich exogene und endogene Faktoren herangezogen werden. Zu den ersteren sind vor allem Überernährung und mangelnde körperliche Betätigung zu zählen, die jedoch erst auf dem Boden einer ererbten Disposition die erwähnten Krankheiten zum Ausdruck bringen können. Es ist aber nicht erwiesen, daß es eine generelle Erbanlage gibt, die alle unter dem Begriff des Arthritismus zusammengefaßten Affektionen in sich schließt. Dies scheint sogar in hohem Grade unwahrscheinlich, da z. B. die allergischen Reaktionen und der Rheumatismus sehr häufig vorkommen, während die Gicht zu den seltenen Krankheiten gehört. Von einer Koppelung der gichtischen Erbanlage mit der allergischen kann somit ebensowenig die Rede sein wie von einer direkten Bindung der ersteren an die Anlage für Diabetes und Fettsucht. Das schließt eine gegenseitige Beeinflussung der erwähnten Krankheiten, und sogar ihrer Erbanlage, nicht aus. Das Studium der Gichtikersippen macht die Annahme wahrscheinlich, daß Fettsucht und Diabetes in der Ascendenz eine gichtische Erbanlage leichter oder frühzeitiger manifest werden lassen. Es läßt sich auch nicht bezweifeln, daß allergische Reaktionen bei dazu disponierten Personen Gichtanfälle auszulösen imstande sind. Auf diese Weise dürfte sich, zum Teil wenigstens, das gehäufte Auftreten der unter dem Namen Arthritismus zusammengefaßten Krankheitsbilder in gewissen Familien erklären. Es wäre aber falsch, die Gicht etwa den verschiedenen Manifestationsformen der allergischen Disposition, die untereinander alternierend und vikariierend auftreten können, gleichzustellen; sie muß vielmehr als Ausdrucksform einer selbständigen, spezifischen Erbanlage betrachtet werden.

Konstitution. CULLEN beschreibt den Typus des Gichtkranken als „robust und wohlgenährt mit großem Kopf und breiter Brust, blutreich und korpulent“. Auf das häufige Vorkommen von Fettsucht bei Gicht haben wir soeben hingewiesen. Der pyknische Konstitutionstyp herrscht vor. Magere, schwächliche, leptosome Gichtiker kommen zweifellos vor, treten aber zahlenmäßig neben den wohlbeleibten Trägern der Krankheit ganz in den Hintergrund. Diese Feststellung ist diagnostisch zu verwerten.

G. Andere ätiologische Faktoren.

1. Die Berufstätigkeit.

Es ist eine alte Erfahrungstatsache, daß die Gicht gewisse Berufe bevorzugt. Am eindrucksvollsten kommt das vielleicht in der Statistik von J. LINDSAY zum Ausdruck, die 482 männliche Patienten umfaßt. Davon waren:

Kutscher, Stallknechte, Fuhrleute	81
Wirte, Kellermeister, Brauereiangestellte, Böttcher	51
Kellner, Hotelangestellte, Schiffsstewards	25
Arbeiter	45

Der Rest verteilt sich auf verschiedene Berufe, von denen keiner mehr als 10 Patienten auf sich vereinigt.

Es handelt sich somit vorwiegend um Vertreter des Gastgewerbes, des Brauereigewerbes und solcher Berufe, bei denen reichlicher Alkoholgenuß die Regel ist (Kutscher, Fuhrleute).

In der Statistik von BRÖCHNER-MORTENSEN ist die Arbeiterklasse stark vertreten. Berücksichtigt man die *relative* Häufigkeit der einzelnen Berufsgruppen, so stehen die Brauereiangestellten neben Wirten und Kellnern an erster Stelle. In unserem Krankengut erscheinen die Metzger, die Geschäftsreisenden und die pensionierten Beamten überdurchschnittlich vertreten.

Diese Bevorzugung gewisser Berufe zeigt deutlich die Bedeutung exogener Faktoren für die Auslösung der Gicht. Der gemeinsame, auslösende Faktor dürfte in erster Linie im Alkoholabusus zu suchen sein, bei gewissen Berufen (Gastgewerbe, Metzger usw.) außerdem in der Überernährung. Die Tatsache, daß diese schädigenden exogenen Einflüsse nur in einem kleinen Prozentsatz aller davon Betroffenen Gicht auslösen, beleuchtet wiederum die Bedeutung der *Gichtdisposition*. In den erwähnten Statistiken kommt die Bevorzugung der begüterten Gesellschaftsschichten durch die Gicht nicht zum Ausdruck. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, daß die Vertreter dieser letzteren die allgemeinen Abteilungen der öffentlichen Spitäler nicht aufsuchen und als Privatpatienten von der Statistik nicht erfaßt werden. Aus den S. 911 mitgeteilten Daten, in welchen die Berufszugehörigkeit leider nicht berücksichtigt ist, geht jedoch die Bevorzugung der wohlhabenden Kreise durch die Gicht einwandfrei hervor.

2. Die Überernährung.

Einfach lebende Völker sollen keine Gicht haben. Die Krankheit galt und gilt zum Teil noch heute als Begleiterscheinung der Dekadenz. In Zeiten der Kriege und der Not wird die Gicht selten. Dies wurde während des Krieges 1914/18 in Deutschland durch THANNHAUSER (1), LICHTWITZ u. a. wieder bestätigt. Die fleischiessenden Perser erkrankten nach THANNHAUSER an Gicht; die unter gleichen klimatischen Verhältnissen fast vegetarisch lebenden Hindus haben keine Gicht.

Mehr als andere Krankheiten ist die Gicht von jeher Zielscheibe des Spottes und der Schadenfreude gewesen. In unzähligen Karikaturen und Benennungen, wie das „Zipperlein“ usw. kommt dies deutlich zum Ausdruck. Die Ursache dieser Einstellung ist zweifellos in der im Volk fest verwurzelten Auffassung begründet, daß die Gicht als die Krankheit der Schlemmer und Feinschmecker eine wohl verdiente Strafe für die kulinarischen Exzesse der oberen Gesellschaftsschichten darstelle. Diese Meinung war, wohl nicht mit Unrecht, schon im dekadenten kaiserlichen Rom verbreitet. Die Unterscheidung der Gicht als *Arthritis divitum* von der deformierenden Gelenkentzündung, der *Arthritis pauperum*, spricht ebenfalls in diesem Sinn.

Die Berechtigung dieser Auffassung geht aus der sehr unterschiedlichen Häufigkeit der Gicht in der Spital- und Privatpraxis, die jedem erfahrenen Kliniker geläufig ist, hervor (MINKOWSKI, BRUGSCH u. a.). Neben der Überernährung scheint auch die ungenügende körperliche Betätigung bei der Bevorzugung der höheren Gesellschaftsschichten eine Rolle zu spielen. Es ist jedoch zu betonen, daß die Gicht die unbemittelte Bevölkerung durchaus nicht verschont; die oben angeführten von ihr besonders heimgesuchten Berufe legen dafür ein beredtes Zeugnis ab. Ein knappes Einkommen schließt ja, besonders im Gastgewerbe, Überernährung keineswegs aus. In der Regel wird bei diesen Leuten freilich der Alkohol als auslösender Faktor stärker ins Gewicht fallen.

Wir haben bereits im Abschnitt über die Heredität auf das häufige Zusammentreffen von Fettsucht und Gicht hingewiesen. Die Mehrzahl der Gichtiker (nach WILLIAMSON über 90%) sind übergewichtig. Dabei spielt neben einer in vielen Fällen angeborenen Disposition zur Adipositas zweifellos die Überernährung eine wesentliche Rolle. Eine besondere Neigung dazu ist beim pyknischen Konstitutionstypus, der unter den Gichtkranken vorherrscht, nicht erstaunlich. Daß die Gichtanfälle in Zeiten von Lebensmittelknappheit seltener werden, wurde bereits erwähnt. Dabei scheint schon die Verminderung der Gesamtcalorienzahl, d. h. die Entlastung des Stoffwechsels überhaupt, günstig zu wirken. Daß durch purinreiche bzw. fleischreiche Kost die Ü-Stauung in den Geweben und Säften besonders gefördert wird, davon kann man sich an Hand vergleichender Ü-Bestimmungen im Blut bei purinhaltiger und purinarmer Kost immer wieder überzeugen. Diese quantitativen Verhältnisse vermögen jedoch die Bedeutung der Überernährung bei der Gicht nicht erschöpfend zu erfassen. Wir haben früher auf die Rolle nutritiver Allergene bei der Auslösung der Gichtanfälle hingewiesen. Es ist einleuchtend, daß eine quantitativ überreiche Kost in der Regel auch qualitativ vielseitiger ist und daher mehr Möglichkeiten bietet, allergische Reaktionen zu veranlassen.

3. Das Blei.

Nachdem schon Ende des 18. und anfangs des 19. Jahrhunderts eine Reihe englischer Autoren auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Bleivergiftung und Gicht aufmerksam gemacht hatten (PARRY, TODD (1), BARLOW, FALCONER), sprach sich vor allem GARROD 1854 mit aller Entschiedenheit für die ätiologische Bedeutung dieser Intoxikation aus. Er stützte sich dabei auf die Beobachtung, daß mindestens ein Viertel der Gichtpatienten des Kings College Hospital Erscheinungen einer Bleivergiftung zeigten. Später erwähnt er, daß sich unter 51 eigenen Gichtkranken desselben Spitals 16 Maler und Bleiarbeiter befanden. DUCKWORTH stellte fest, daß von 136 Gichtikern, bei denen die Diagnose außer Frage stand, 25 Symptome einer Bleiintoxikation darboten. LINDSAY fand unter 482 männlichen Gichtpatienten 108, welche in ihrer beruflichen Tätigkeit ständig mit Blei in Berührung kamen. Unter 36 an Gicht leidenden Patienten von MAGNUS-LEVY (1) spielte das Blei bei 11 eine wesentliche Rolle. WAGNER beobachtete unter 15 Fällen von Bleischrumpfnieren 4 sichere und 2 wahrscheinliche Gichtfälle. MINKOWSKI gibt 1903 an, daß ungefähr ein Drittel der von ihm in der städtischen Krankenanstalt von Köln behandelten Gichtiker mit Blei gearbeitet hatten. Dieser Autor kommt zum Schluß, daß unter den Arbeitern, die an Gicht erkrankten, zweifellos ungewöhnlich viele Bleiarbeiter sich befinden, daß aber umgekehrt unter den Krankheiten, die durch Bleivergiftung hervorgerufen werden, die Gicht nicht so deutlich in Erscheinung tritt.

In den neueren Arbeiten, die sich mit der Ätiologie der Gicht befassen, spielt die Bleivergiftung keine oder jedenfalls keine wesentliche Rolle mehr. WILLIAMSON

fand 1920 unter seinen 116 Gichtfällen, die alle der Arbeiterklasse entstammten, keinen einzigen mit Symptomen der Bleiintoxikation. In der Arbeit von BRØCHNER-MORTENSEN (3) (1941) sind unter den 96 Gichtikern 2 Maler, bei denen aber nichts von Bleisymptomen vermerkt ist. Alle übrigen Patienten kamen, nach ihrer Betätigung zu schließen, mit Blei nicht speziell in Berührung. Von unseren 32 Gichtpatienten hatte keiner mit Blei zu arbeiten. Diese Diskrepanz zwischen den früheren und den jetzigen Feststellungen ist ohne Zweifel dem großartigen Fortschritt der Gewerbehygiene und dem dadurch bedingten enormen Rückgang der Bleivergiftung, insbesondere ihrer schweren Form, zu verdanken.

Auf Grund der angeführten, zuverlässigen älteren Statistiken kann allerdings das Zusammentreffen von Bleivergiftung und Gicht als nicht bloß zufällig bezeichnet werden. Wahrscheinlich verhält es sich mit dem Blei ähnlich wie mit dem Alkohol: es wirkt *bei vorhandener Disposition* in hohem Grade krankheitsauslösend, ohne aber für sich allein die Gicht erzeugen zu können. Für diese Deutung spricht eine interessante Beobachtung von OLIVER. Dieser Autor konnte nachweisen, daß von den in den Bleiwerken von Newcastle-on-Tyne beschäftigten Arbeitern, die im Norden Englands, wo die Gicht selten ist, geborenen nur selten an Gicht erkrankten, selbst wenn ihre Nieren bereits geschädigt waren, während die aus dem Süden des Landes stammenden Arbeiter viel häufiger von der Krankheit befallen wurden.

Über den Entstehungsmechanismus der „Bleigicht“ ist nichts Sicheres bekannt. Es liegt nahe, die schädigende Wirkung des Bleis auf die Nieren (Bleischumpfnieren), wodurch es zu Stauung der \bar{U} im Blut kommt, damit in Zusammenhang zu bringen.

4. Der Alkohol.

Der unmäßige Alkoholgenuß ist schon seit langer Zeit als ätiologischer Faktor bei der Entstehung der Gicht angeschuldigt worden. Es hält schwer, diese Ansicht, welche sich zweifellos auf eine große ärztliche Erfahrung stützt, wissenschaftlich zu belegen. Der Familienarzt ist hier in einer sehr viel besseren Lage, als der Spitalarzt, der in die Lebensgewohnheiten seiner Patienten keinen direkten Einblick hat und daher auf ihre oft sehr unvollständigen oder direkt gefälschten Angaben angewiesen ist. Leider sind aber gerade die Erfahrungen der Privatpraxis der Statistik sehr viel weniger zugänglich, als diejenigen der Kliniken. In der Regel wird daher in klinischen Arbeiten die Bedeutung des Alkohols eher unter- als überschätzt.

WILLIAMSON fand unter seinen 116 Gichtfällen 4, welche keine alkoholischen Getränke, oder nur ganz unbedeutende Mengen davon zu sich nahmen; 9 erklärten, wenig Alkohol zu trinken, 41 gaben zu, „mäßige Trinker“ zu sein, der Rest, also über die Hälfte, setzte sich aus schweren bis schwersten Alkoholikern zusammen. Die meisten tranken sowohl Bier als auch Whisky. Wie wir bereits erwähnten, handelt es sich bei den Gichtpatienten von WILLIAMSON um Vertreter des Proletariates. Unter den 93 Gichtpatienten von BRØCHNER-MORTENSEN (3) waren 13 vollständig oder nahezu vollständig enthaltsam, 11 nahmen nicht täglich Alkohol zu sich, 21 im Durchschnitt täglich 1—2 Flaschen Bier, 31 tranken täglich 5—10 Flaschen Bier und 17 nahmen täglich sehr erhebliche Mengen von Alkohol zu sich (über 10 Flaschen Bier). Unter 31 eigenen Fällen wurde 15mal ein übermäßiger Alkoholgenuß zugegeben, bei 9 war ein Abusus auf Grund der anamnestischen Angaben möglich oder sogar wahrscheinlich. Auffallend ist die Bevorzugung des *Bieres* bei den meisten dieser Patienten (bei 12 von den erwähnten 15 Patienten). Daneben wurde zum Teil auch Most

(Apfelwein) und Schnaps in reichlichen Mengen genossen, während Wein nur von einer Minderzahl und wegen des höheren Preises in geringeren Mengen getrunken wurde.

Es ist eine längst bekannte Tatsache, daß die verschiedenen alkoholischen Getränke sich in ihrer „gichterzeugenden“ Wirkung sehr unterschiedlich verhalten. Als in besonderem Grade Gicht auslösend gelten: Starke Biere, sowie gewisse Weinsorten (Burgunder, Sherry, Madeira, Portwein), während dies für die konzentrierten Spirituosen in viel geringerem Maße zutrifft. Bereits MAGNUS HUSS, CHARCOT u. a. haben darauf hingewiesen, daß die *Branntweintrinker* keineswegs besonders häufig an Gicht erkranken. *Die gichtauslösende Wirkung scheint somit dem Alkoholgehalt der Getränke nicht parallel zu gehen.* Diese früher schwer begreifliche, aber immer wieder bestätigte Beobachtung erscheint heute im Lichte der Allergielehre dem Verständnis nähergerückt. Wir werden im Abschnitt über Gicht und Allergie auf diese auch therapeutisch wichtige Frage näher eingehen. Als Allergene scheinen gewisse Bukettstoffe, jedenfalls aber nicht der Alkohol selbst, in Betracht zu kommen.

Außerdem ist zu berücksichtigen, daß das Bier einen *Puringehalt* aufweist, der bei unmäßigem Trinken quantitativ ins Gewicht fallen kann [das dänische Bier z. B. enthält nach BRØCHNER-MORTENSEN (1) 16—19 mg-% Purin-N pro Liter; bei 5 Liter Trinkmenge pro Tag beträgt somit der durch das Bier zugeführte Purin-N 80—95 mg, was einer \bar{U} -Menge von etwa $\frac{1}{4}$ g entspricht].

Es stellt sich somit die Frage, ob das Zusammentreffen von Gicht und chronischem Alkoholismus, welches so häufig beobachtet wird, daß es nicht als rein zufällig betrachtet werden kann, mit dem *Alkoholgehalt* der im Übermaß genossenen Getränke überhaupt in Zusammenhang stehe. Ein scheinbar schwerwiegendes Argument gegen eine direkte Beziehung bildet die bereits erwähnte — verglichen mit gewissen Weinsorten und Bier — *geringe* gichtauslösende Wirkung konzentrierter gebrannter Wasser, Liköre usw. Es wäre jedoch noch zu beweisen, daß sich der Branntweintrinker insgesamt mehr Alkohol zuführe, als der Bier- oder Weintrinker. Möglicherweise ist die Menge, als absoluter Alkohol berechnet, nicht wesentlich verschieden. Beim Bier und bei gewissen Weinsorten kommen aber noch weitere schädigende Faktoren (Allergene, Puringehalt usw.) hinzu. Daß gewisse Berufe, die sich durch besonders reichlichen Alkoholgenuß — in dieser oder jener Form — auszeichnen, durch die Gicht bevorzugt werden, macht *die Annahme doch wahrscheinlich, daß auch der Alkohol als solcher die Krankheit ungünstig beeinflusst und ihr Manifestwerden ermöglicht.* Die Tatsache, daß der Alkoholabusus sehr verbreitet, die Gicht aber eine seltene Erkrankung ist, spricht nicht gegen diese Auffassung. Es ist von vornherein zu erwarten, daß der Alkohol nur dort die Gicht zum Ausbruch bringen kann, wo bereits eine hereditäre Disposition dazu vorhanden ist.

In bemerkenswerter Weise zeigt die folgende Statistik der Leipziger Ortskrankenkasse vom Jahre 1910¹ die Gicht als Krankheit zweier Berufsgruppen, bei welchen ein reichlicher Alkoholgenuß die Regel ist. Da es sich um eine einzige Krankenkasse mit gleichmäßiger Regelung der Behandlungsdauer handelt, so ist die Zahl der Krankheitstage für die vergleichende Statistik verwertbar. Unter den „erwartungsmäßigen Krankheitstagen“ sind die Krankheitstage zu verstehen, die bei gleichmäßiger Verteilung aller Gichtkranke auf die entsprechenden Altersstufen sämtlicher Berufsgruppen erhalten werden.

¹ Wir entnehmen diese Statistik dem Buch von WLAŠAK: Grundriß der Alkoholfrage. Leipzig 1929.

Um die Einwirkung anderer ätiologischer Faktoren nach Möglichkeit auszuschließen, sind die Bleiberufe aus der Statistik ausgeschieden worden.

Tabelle 5.

Altersstufe	Absolute Zahl		Erwartungsmäßige Zahl der Krankheitstage an Gicht	Die tatsächliche Zahl der Krankheitstage an Gicht ist das n-fache der erwartungsmäßigen
	der Personen	der Krankheitstage an Gicht		
a) <i>Kellner, Bierausgeber, Büfettiers, Büfettburschen, Zapfer, Zapfjungen.</i>				
15—34	13967	73	56	das 1,3fache
35—54	2852	465	171	„ 2,7 „
55—74	254	187	32	„ 5,9 „
zusammen	17073	725	259	das 2,8fache
b) <i>Bierbrauer.</i>				
15—34	3945	227	16	das 14,2fache
35—54	1794	1102	108	„ 10,2 „
55—74	153	153	22	„ 7 „
Zusammen	5911	1482	146	das 10fache

H. Gicht und Allergie.

Das Eindringen der Allergielehre in das Gichtproblem hat nicht nur die Auffassung über die Genese dieser merkwürdigen Krankheit wesentlich gefördert und vertieft, sondern ist wohl auch berufen, in der *Therapie* der Gicht *praktische* Bedeutung zu erlangen.

Schon bald nach der Aufstellung des Allergiebegriffs durch v. PIRQUET ist der Versuch unternommen worden, in der Genese des *Gichtanfalls* allergische Momente zu finden. Die Lokalisation des Anfalls in den *Gelenken*, die ja als bevorzugte Stellen für die Lokalisation allergischen Geschehens betrachtet werden (Gelenkbeteiligung der Serumkrankheit, Rheumatoide im Verlauf verschiedener Infekte), spricht in diesem Sinne. Ganz besonders aber gilt dies für den *Ablauf* des Gichtanfalls selbst, mit seinem urplötzlichen Beginn, dem raschen Anstieg auf ein Maximum und dem jedenfalls in den ersten Anfällen auch wieder unvermittelten, wenn auch langsameren Abklingen und der Rückkehr zur Symptomfreiheit, ja zur Euphorie. All dies erinnert an allergisches bzw. anaphylaktisches Geschehen (LINOSSIER 1911, LÉRI 1913, CHAUFFARD, BEZANÇON, M. P. WEIL und GENNES, WIDAL; dann im deutschen Sprachgebiet vor allem GUDZENT 1926, BRUGSCH, SCHITTENHELM, BERGER u. a.).

Der letztgenannte Autor weist ferner darauf hin, daß bei vielen Gichtkranken Erscheinungen aus dem *fakultativ* allergischen Formenkreis so häufig seien, „daß in den Abhandlungen über Gicht die Aufzählung der Komplikationen und Begleitreaktionen der Gicht sich beinahe mit einer Blütenlese der allergischen Krankheiten deckt“. Dahin gehören *Ekzeme* (nach GARROD bei 30% der Gichtiker, nach GUDZENT dagegen selten), *Urticaria*, *QUINCKESCHES Ödem*, dann *Conjunctivitis*, *Asthma bronchiale*, *Heufieber*; auch die so häufig von den Gichtikern geltend gemachten akuten Magendarmerscheinungen könnten als allergisch ausgelöste Störungen aufgefaßt werden. Auf die Beziehungen zwischen Gicht und *Migräne*, diesen ausgesprochen allergisch bedingten Symptomenkomplex, haben seit TROUSSEAU die Franzosen immer wieder hingewiesen.

Andererseits hat BRUGSCH auf ein Alternieren des Gichtanfalls mit allergischen Störungen hingewiesen, so daß man zwischen den auslösenden Ursachen der beiden Erscheinungsreihen einen Zusammenhang annehmen müsse. Die

Gleichzeitigkeit eines Gichtanfalls mit allergischen Reaktionen spricht in der gleichen Richtung.

Die oft so merkwürdige individuell verschiedene Empfindlichkeit gewisser Gichtiker gegen ganz bestimmte Stoffe und die *Auslösung des Anfalls* unter deren Einfluß, tritt damit aus der Reihe der Curiosa heraus und wird systematischer Forschung und Behandlung zugänglich. Die bunte Liste der anfallauslösenden Stoffe (S. 873) erhält im Licht der Allergielehre Sinn. Den in Frage stehenden Stoffen wird nunmehr vor allem auch in qualitativer Hinsicht wesentlich mehr Beachtung zu schenken sein. „Die Allergieanalyse ist bei der Gicht genau so notwendig geworden, wie bei den anderen Krankheiten des fakultativ-allergischen Formenkreises“ (BERGER).

Immer mehr brach sich die Erkenntnis Bahn, daß die Störung des Purinstoffwechsels nicht genügt, um die Pathogenese der Gicht zu klären. Die purinreichsten Speisen sind durchaus nicht diejenigen, welche am häufigsten einen Gichtanfall auslösen. Der Versuch, durch eine Milkenmahlzeit beim Gichtiker einen Anfall auszulösen, ist uns immer mißlungen. Selbst die intravenöse Injektion von Harnsäure bis 1,5 g pro dosi löste in unseren Fällen *keinen* Gichtanfall aus. Entsprechend der Mannigfaltigkeit der auslösenden Ursachen gehen die Therapievorschläge weit auseinander. GUDZENT schreibt, „daß die Geschichte der Ernährungstherapie der Gicht eigentlich eine Geschichte der merkwürdigsten und — es ist nicht zuviel gesagt — der lächerlichsten Widersprüche ist“. So ist in den nordischen Ländern Verbot des Fleisches üblich, in Italien Verbot von Mehlspeisen, Milch, Obst und Tomaten usw.

Einen sehr wertvollen Hinweis für die allergisch bedingte Auslösung des Gichtanfalls erbrachten WIDAL und JOLTRAIN 1925. Sie konnten in einer Gruppe von 19 Gichtpatienten, bei denen die *Gichtanfälle* durch den Genuß *bestimmter Weine ausgelöst* wurden, zeigen, daß diese gleichen Patienten diesen und nur diesen Weinen gegenüber *spezifische Hautreaktionen* aufwiesen:

16 von 19 Patienten zeigten positive Intracutanreaktion mit dem in Frage stehenden Wein. Außerdem lösten 50 ccm des den Anfall auslösenden Weines beim Gichtiker eine *hamoklasische Krise* nach WIDAL aus, während die gleiche Menge anderer Weinsorten keine solche auslöste. Die Probe erwies sich als spezifisch, da die erwähnten Gichtpatienten nur gegen roten Burgunder positiv reagierten, nicht dagegen weißem gegenüber, ebensowenig oder nur in geringem Maß gegen Rotweine anderer Gegenden, die auch keine Gichtanfälle auslösten.

In England sind vor allem der Portwein, sowie das schwere englische Bier als anfallslosend bekannt. Die wirksamen Stoffe des Weines sind vielleicht in den *Bukettstoffen* zu suchen, wahrscheinlicher noch in gewissen Hefeproteinen und vielleicht auch im Eiweiß, das zum Zweck der Klärung des Weines benützt worden ist (Huhnerwei), jedenfalls nicht im Alkohol, wie GUDZENT durch vergleichsweise Eingabe von reinem Alkohol und von Sekt zeigen konnte. Nur der letztere löste einen Anfall aus.

Als andere alimentäre Allergene sind bei gewissen Gichtkranken erkannt worden: Obstsaft, Tomaten, Spargeln, Gurken usw.

Weniger scharf zu fassen sind die Allergene *komplexer Speisen*. Die Auffassung, daß der Gichtiker auf *Fleisch*, und gewisse Gichtiker nur auf *gewisse* Fleischsorten besonders empfindlich seien, wird schon seit langer Zeit von vielen Autoren vertreten. Diese Art der Anfallsauslösung wurde früher vor allem in *quantitativer Hinsicht* gewertet im Sinne von *viel* Fleisch; fleischessende Nationen wären der Gicht besonders verfallen usw. Dem *qualitativen* Moment wurde insofern Rechnung getragen, als im Hinblick auf die Bedeutung der Nuclein-

substanzen für die Bildung der Harnsäuren den *kernreichen* Fleischsorten eine besonders ausgesprochene, den Gichtanfall auslösende Fähigkeit zugemessen worden ist (Milken, Nieren, Leber). Dem steht die soeben erwähnte Beobachtung entgegen, daß es im Einzelfall durchaus nicht immer, ja selten gelingt, etwa durch eine größere Zufuhr kernreichen Fleisches, z. B. durch eine große *Milkenmahlzeit*, einen typischen Gichtanfall auszulösen. Es muß also offenbar auch dem *qualitativen* Moment eine bedeutendere Rolle zugemessen werden. Wer viel ißt, ißt wohl in der Regel auch *vielerlei*, und unter dem Vielerlei sind eher Substanzen mit Allergencharakter zu erwarten als bei einfacherem Essen. Damit soll keineswegs etwa in Abrede gestellt werden, daß, wenn gewisse qualitative Bedingungen erfüllt sind, quantitative nicht auch eine erhebliche Rolle spielen können, z. B. Burgunderwein zu sehr großer Fleischmahlzeit genossen.

Es gibt jedoch Gichtiker, die gegenüber Kalbfleisch, andere, die gegen Schweine- oder Rindfleisch besonders empfindlich sind, andere wieder gegenüber Fischen. Dann kann aber auch *Milch* anfallsauslösend wirken.

Was die *Infektionsallergene* betrifft, so ist bekannt, daß irgendwelche interkurrente Erkrankungen, wie Pneumonien, Empyeme, Cystopyelitiden, Bronchiektasen (vgl. Kasuistik) oder andere *akute Infekte* einen Gichtanfall auszulösen imstande sind. Dabei hatte man früher an eine Überschwemmung des Organismus mit Nucleinsäure-Abbauprodukten gedacht, vor allem beim Leukocytenzerfall der sich lösenden *Pneumonie* oder des *Empyems* und ähnlicher Vorgänge. Heute sind wir mit BERGER, HANHART u. a. eher geneigt, hier die Wirkung von Bakterienallergenen zu sehen.

Von Bedeutung erscheint uns ferner die durch die Allergietheorie wieder wesentlich *enger* geknüpften Beziehungen zwischen *Gicht und Infektrheumatismus*. Es soll auch bei Gicht nach einem chronisch wirksamen *Fokus* gesucht werden und es ist zu erwarten, daß, wenn er gefunden werden kann, die Herdsanierung, wie bei gewissen *Fällen* der infektiösen Arthritis, auch den Gichtkranken Nutzen bringen wird (vgl. HÖGLER). Jedenfalls sollte Entfernung oder Sanierung der bekannten Streuherde versucht werden, so die Entfernung von Zahngranulomen und chronisch-entzündeten Tonsillen, die Sanierung der Nebenhöhlen, die Behandlung von Bronchiektasien, von chronischer Pyelocystitis, von Prostatitis usw.

Über den Wirkungsmechanismus der erwähnten exogenen und endogenen Allergene sind nur Vermutungen möglich. Die Tatsache, daß es in gewissen Fällen gelungen ist, durch eine *Histamininjektion* einen Gichtanfall auszulösen, läßt die Möglichkeit in Erwägung ziehen, daß dem bei allergischen Reaktionen freiwerdenden Histamin die auslösende Wirkung zukomme. Diese Vermutung ist deswegen von Interesse, weil wir heute über Medikamente verfügen, welche die Wirkung des Histamins neutralisieren (vgl. S. 998).

Zusammenfassend läßt sich die Bedeutung der Allergie für die Gicht folgendermaßen umschreiben:

1. Unter den *anfallsauslösenden Ursachen* fällt den allergischen Reaktionen eine bedeutende Rolle zu.
2. Unter den Gichtkranken und deren Familienglieder finden sich auffallend viele Allergiker (vgl. S. 918).
3. Es muß jedoch die Möglichkeit offen gelassen werden, daß die Gichtanfalle auch durch nichtallergische Mechanismen ausgelöst werden können.
4. Die Allergielehre ist nicht imstande, die gichtische Stoffwechselstörung zu erklären.
5. Die Berücksichtigung der Allergie bei der Gicht ist von therapeutischem Interesse: Vermeidung von Außenallergenen, womöglich Beseitigung der Endallergene

(Fokalinfektion), gegebenenfalls Verabreichung histaminhemmender Medikamente. Von desensibilisierenden Maßnahmen ist nach den bisherigen Erfahrungen abzuraten.

J. Die pathologische Anatomie der Gelenkgicht.

Seit der letzten Auflage des Handbuches ist die pathologische Anatomie der Gelenkgicht von BROGSITTER sowie vor allem von POMMER und seinem Schüler LANG bearbeitet worden. POMMER (1), dem wir die grundlegenden Arbeiten über die Osteoarthrosis deformans verdanken, war in besonderem Maße berufen, die pathologische Histologie der Gicht klarzulegen. Die nachfolgenden kurz gefaßten Ausführungen stützen sich vorwiegend auf seine Untersuchungen.

Makroskopisch ist das Gichtgelenk charakterisiert durch kreideweiße Uratablagerungen an den Gelenkflächen, welche sich von feinen Spritzern bis zu vollständigen Überzügen ausdehnen können (Abb. 29). Die Uratdepots finden sich in erster Linie in der oberflächlichsten Schicht des Gelenkknorpels. Die Synovialmembran weist ebenfalls, wenn auch seltener, weiße, meist kleine Uratherde auf. Während des akuten Gichtanfalls zeigt die Synovialis, wie wir uns an einem zur Sektion gekommenen eigenen Fall überzeugen konnten, eine ausgesprochene entzündliche Rötung und Schwellung. Die Synovialflüssigkeit war in diesem Falle trüb und enthielt neben Uratkrystallen, die oft zu eigentlichen Drusen vereinigt waren, massenhaft polynukleäre Leukocyten. Es handelt sich somit um eigentlichen, dünnflüssigen, sterilen Eiter. Über den Gehalt der Synovia an \bar{U} bei der Gicht liegen widersprechende Angaben vor. Während FOLIN (8) u. a. in der Synovialflüssigkeit dieselbe Konzentration an \bar{U} fanden wie im Blut, stellte BASS im Gelenkpunktat einen erheblich höheren Prozentsatz fest. In der Gelenkkapsel, in den Bändern und Sehnen, sowie im Periost, finden sich in fortgeschritteneren Fällen ebenfalls Uratablagerungen. Die Uratdepots in den Schleimbeuteln sowie im periartikulären subcutanen Gewebe stehen gewöhnlich mit den Ablagerungen innerhalb des Gelenkes in keinem direkten Zusammenhang.

Die *mikroskopische* Untersuchung des Gichtgelenkes ergibt im wesentlichen folgende Besonderheiten:

a) Gelenkknorpel und Synovialis: Die Urateinlagerungen finden sich vorwiegend in der oberflächlichsten, der Gelenkhöhle unmittelbar angrenzenden



Abb. 29. Schwere Gelenkgicht mit fleckigen Gichtablagerungen im Knorpel des Kniegelenkes. (Beobachtung von Prof. R. MARESCH, Wien.) (Aus F. J. LANG: Gelenkgicht.)

Knorpelschicht. Diese Feststellung spricht in hohem Grade dafür, daß dieser Uratinkrustation im Knorpel ein vom synovialen Inhalt der Gelenkhöhle, und nicht vom subchondralen Raum aus stattfindender Infiltrationsvorgang zugrunde liegt (POMMER). Die Uratnadeln stehen senkrecht oder steilschräg zur Gelenkfläche (Abb. 30). Mit Ausnahme dieser Bevorzugung der oberflächlichsten Schicht, sowie der Knorpelzellen, läßt sich keine Abhängigkeit der Uratablagerungen von der Knorpelstruktur erkennen. Die Inkrustationen finden sich in den verschiedensten Formen: flächen-, spieß-, zapfenförmig usw. Werden die



Abb. 30. Uratnadelabscheidungen im Gelenkknorpel. (Aus F. J. LANG: Gelenkgicht.)

Urate aus dem histologischen Präparat herausgelöst, so zeigt sich ein leimähnlich degenerierter Knorpel um die Uratmatritze. In der Regel handelt es sich dabei jedoch nicht um eine eigentliche Nekrose, so daß die besonders von EBSTEIN vertretene Ansicht, die Uratablagerung erfolge in primär nekrotisches Gewebe, nicht aufrecht erhalten werden kann.

Charakteristische Veränderungen finden sich ferner an der Synovialis. Häufig erkennt man über der oberflächlichsten Knorpelschicht eine feine Membran, die von Uratinkrustation frei ist oder nur sehr wenig davon enthält. Dieselbe wurde von BROGSITTER als dem Gelenkknorpel angehörend betrachtet, während POMMER sie als eine Ausbreitung der Synovialis auffaßt (Abb. 31). Er stützt seine Ansicht vor allem auf den Nachweis von Entzündungszellen und von Fibrinabscheidung in dieser „Überwachungsmembran“. Außerdem finden sich nicht selten synoviale Fortsatzbildungen, welche in den Knorpel hineinwuchern (Abb. 32), ihn unterminieren und durchbrechen können und ihn schließlich völlig ersetzen, so daß es zu einer Ankylose kommt. Auch diese Wucherungen der Synovialis können sich mit Uratkrystallen inkrustieren, wenn auch in viel geringem Ausmaße als der Knorpel.

Für die Bevorzugung des Knorpels macht LANG die außerordentlich verlangsamte Zirkulation der interstitiellen Flüssigkeit in diesem gefäßlosen Gewebe, ferner die hohe Natriumkonzentration, welche diejenige des Blutes um das achtfache übertrifft, sowie die auf dem Gehalt an Chondroidinschwefelsäure beruhende saure Reaktion verantwortlich.

b) Gelenkkapsel und Periost: In diesen Geweben finden sich weniger augenfällige Veränderungen, wenn auch die Kapsel gelegentlich erheblich ver-

dickt sein kann. Die Uratablagerungen fehlen oder erreichen nur einen geringen Grad. Gichtische Exostosen sind nie einwandfrei nachgewiesen worden.

c) An der Knochen-Knorpelgrenze sind oft recht bedeutende Uratablagerungen nachweisbar, die nach POMMER nicht durch Einbruch von Uratherden aus dem inkrustierten Knorpel in den subchondralen Raum zustande kommen, sondern von primären Knochenmarkstophi herrühren. Charakteristisch für die Gicht sind ferner Spalt- und Sprungbildungen an der Knochen-Knorpelgrenze. Dagegen



Abb. 31. Gelenkknorpelgebiet des Köpfchens und der Pfanne des Großzehengrundgelenkes mit Gelenkspalt, der ein synoviales Überwuchungshäutchen erkennen läßt (gefärbter Schnitt). (Aus F. J. LANG: Gelenkgicht.)

finden sich nie die für die Osteoarthrosis deformans so kennzeichnenden Knochenmarks- und Knochenwucherungen, die vom subchondralen Raum ausgehend in den Knorpel eindringen.

Tophi können sich, wie dies erstmals RINDFLEISCH nachgewiesen hat, durch lakunäre Resorption vermittelt mehrkerniger Riesenzellen verkleinern und sogar verschwinden.

d) In den Sehnen und Fascien lagern sich die Uratkrystalle entsprechend der Struktur dieser Gewebe ab. Gerade hier wies POMMER nach, daß die Ablagerungen in unverändertes und durchaus nicht in nekrotisches Gewebe erfolgen.

Zusammenfassend kommt nach den erwähnten Untersuchungen der Gicht ein durchaus spezifisches pathologisch-anatomisches Bild zu, das sich sowohl gegen den chronischen Gelenkrheumatismus als auch gegen die Osteoarthrosis deformans scharf abgrenzen läßt. POMMER spricht sich entschieden gegen die Ansicht BROGSITTERS aus, wonach die Gicht schließlich zu einer Arthrosis

deformans führe. „Je mehr die Gelenkgicht zur Ausbildung gelangt und sich auswirkt, und je mehr sie sich zu ihrem schließlichen Zustandsbild gediehen zeigt, um so weniger entsprechen ihre Befunde der Arthritis deformans und finden sich mit solchen vergesellschaftet“ (POMMER). Gerade die Kennzeichen des Gichtgelenkes, die Einbrüche und Inkrustationen des Knorpels mit Uratablagerungen, ferner die den Knorpel schließlich verdrängenden synovialen Wucherungen, die zur Ankylose führen können, verunmöglichen geradezu die weitere

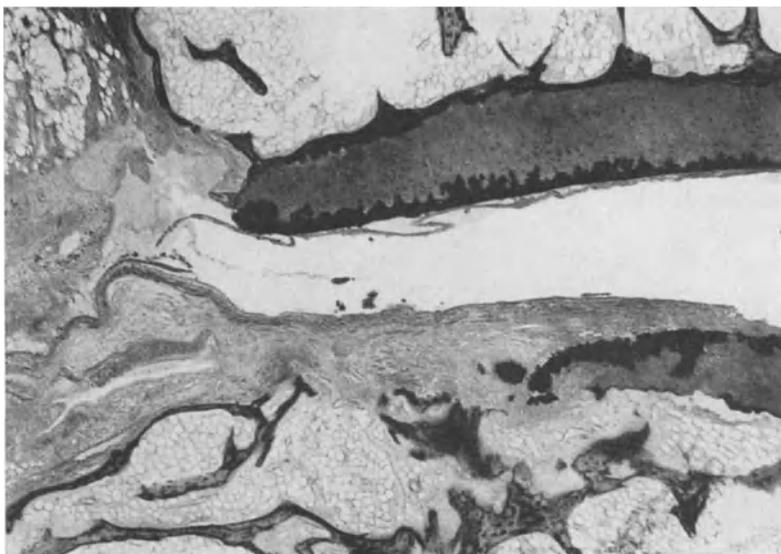


Abb. 32. Großzehengrundgelenk mit Uratablagerungen in den oberflächlichsten Lagen des Pfannenknorpels (oben); vom Rand her erfolgende synovitische Ersetzung des ebenfalls inkrustierten Knorpels des Köpfchens (unten). (Aus F. J. LANG: Gelenkgicht.)

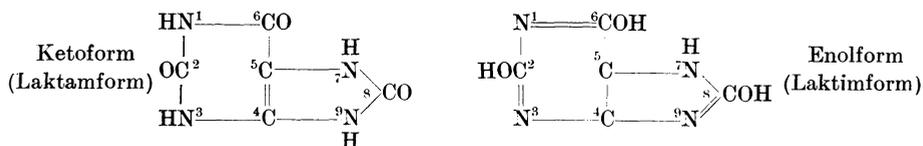
Ausbildung einer Arthrosis deformans. Die gegenteiligen Befunde BROGSITERS beruhen nach POMMER auf einem zufälligen Zusammentreffen von vorbestehender Osteoarthrosis deformans mit Gicht. Andererseits ist die Gelenkgicht auch von der ankylosierenden Synovitis des chronischen Gelenkrheumatismus durch den Nachweis der Uratablagerungen leicht zu trennen.

K. Pathophysiologie der Gicht.

I. Chemische Vorbemerkungen.

1. Die klinisch wichtigen Eigenschaften der Harnsäure.

Die \bar{U} kommt in folgenden zwei tautomeren Formen vor:



Die im Wasser gelöste \bar{U} stellt wahrscheinlich ein Gemisch beider Formen dar.

Die Enolform (nach BAEYER auch als Laktimform bezeichnet, in Analogie zum Indigo) erklärt den sauren Charakter der Verbindung, der bekanntlich allen

Substanzen zukommt, welche Hydroxylgruppen an C-Atomen mit Doppelbindung tragen. Die \bar{U} ist demnach als dreibasische Säure zu bezeichnen, wobei allerdings im p_H -Bereich, wie er unter physiologischen Bedingungen vorkommt, praktisch die Ionisation eines einzigen H-Atoms in Betracht kommt. Nach GUDZENT beträgt die Dissoziationskonstante dieser einen Säuregruppe $2,3 \times 10^{-6}$. Die Dissoziation ist somit stärker als diejenige der Kohlensäure, jedoch schwächer als die der Essig- oder der Milchsäure.

Bei p_H 7,4, wie es im Plasma vorkommt, findet sich die \bar{U} zu etwa 99% als Mono-Natriumurat und nur zu etwa 1% als freie Säure. Infolgedessen bestehen auch alle \bar{U} -Ablagerungen, die direkt aus dem Blute stammen, wie dies bei der Gicht der Fall ist, ausschließlich aus Mono-Natriumurat.

Für die Pathogenese der Gicht ist die *Löslichkeit* der \bar{U} und ihrer Salze von größter Bedeutung. GUDZENT stellte fest, daß sich bei 37° Temperatur auf 100 ccm destillierten Wassers 6,49 mg freie \bar{U} auflösen. Für die biologisch in Betracht fallenden Salze fand er folgende Löslichkeitsverhältnisse:

Mono-Natriumurat:	140,9 mg löslich in 100 ccm destilliertem Wasser von 37°,
Mono-Kaliumurat:	248,4 „ „ „ 100 „ „ „ 37°.
Mono-Ammoniumurat:	54,0 „ „ „ 100 „ „ „ 37°.

Diese Löslichkeitswerte treffen aber nur für reines Wasser, niemals für das menschliche *Plasma* zu. Die in letzterem enthaltenen relativ großen Mengen von Natriumkationen verschlechtern die Löslichkeit des Natriumurates ganz erheblich, entsprechend dem Löslichkeitsprodukt:

$$Na^+ \times Urat^- = K \text{ (Konstant)} = 4,8 \times 10^{-5}.$$

Da in der Plasmalösung wesentlich mehr Natriumionen vorhanden sind, als den Urationen entsprechen würde, so wird dadurch die Dissoziation des Urates stark zurückgedrängt. Als Alkalisalz ist das Na-Urat beinahe vollkommen dissoziiert; eine Reduktion der Dissoziation ist somit fast gleichbedeutend mit einer Reduktion des gelösten Urates überhaupt. Für eine Lösung vom Na-Gehalt des Serums (0,12 mol) läßt sich nach HARPUEDER eine maximale Löslichkeit des Urates von nur 6,4 mg (ausgedrückt in \bar{U}) in 100 ccm berechnen.

Diese Zahl stimmt befriedigend überein mit der von GUDZENT (1) direkt festgestellten Löslichkeit des Mono-Natriumurats im Serum, nämlich 8,3 mg pro 100 ccm (als \bar{U} berechnet).

Es darf jedoch nicht verschwiegen werden, daß andere Autoren wesentlich abweichende Werte gefunden haben, so KLEMPERER 100—200 mg in 100 ccm Serum, BECHHOLD und ZIEGLER 23 mg in 100 ccm Serum. Der enorm hohe Wert von KLEMPERER ist darauf zurückzuführen, daß er dem Serum nicht Mono-Natriumurat, sondern \bar{U} zusetzte, wodurch anfänglich übersättigte echte und schließlich kolloidale Uratlösungen entstehen.

Im *Urin* kann infolge der größeren p_H -Schwankungen der Prozentsatz der freien \bar{U} erheblich ansteigen. Bei p_H 5 z. B. ist die \bar{U} zu $\frac{3}{4}$ als freie Säure vorhanden und nur zu $\frac{1}{4}$ als Natrium-, Kalium- oder Ammoniumsalz. Im Gegensatz hierzu findet sich bei p_H 8 überhaupt keine freie Säure. Bei den am häufigsten gefundenen p_H -Werten (um 6) ist etwa doppelt so viel Urat als freie Säure vorhanden.

Durch dieses stark variable Verhältnis der freien Säure zu ihren Salzen wird die Löslichkeit der \bar{U} wesentlich beeinflußt. Außerdem ist für die Löslichkeit der Salze, analog den Verhältnissen im Serum, die Gesamtmenge jedes einzelnen Kations von Bedeutung. Das Natriumurat ist um so weniger löslich, je mehr Na-Ionen sich sonst noch in der Lösung befinden. Aus diesen Überlegungen heraus können Löslichkeitswerte errechnet werden, die von derselben Größenordnung sind, wie wir sie für das Serum angegeben haben (etwa 8 mg pro 100 ccm).

Damit stimmt nun aber die tatsächliche \bar{U} -Konzentration im Urin keineswegs überein. Konzentrationen von 100—150 mg-% sind geläufig; von CHROMETZKA (5) wurden sogar Konzentrationen von 200 mg-% festgestellt. Es liegen somit *übersättigte* Lösungen vor.

Ob es sich dabei um echte oder um kolloidale übersättigte Lösungen handelt, ist immer noch nicht restlos abgeklärt. Für die erstere Möglichkeit spricht die Tatsache, daß nach den Untersuchungen von HASKINS die Löslichkeit der \bar{U} im Urin bei Änderung des p_H mit den nach der HENDERSONSchen Formel errechneten Werten befriedigend übereinstimmt¹.

LICHTWITZ (1) führt die Stabilität dieser übersättigten Lösungen auf die Wirkung von Schutzkolloiden zurück. Im normalen Harn lassen sich geringe Mengen nicht dialysabler Substanzen regelmäßig nachweisen. Dadurch wird verständlich, daß außer der \bar{U} z. B. auch die Oxalsäure im Harn in stabiler übersättigter Lösung vorkommt. RANGIER nimmt dagegen an, daß die \bar{U} mit dem Urochrom eine Verbindung eingehe, die bei p_H 6,2 beständig sei, was die relativ gute Löslichkeit der \bar{U} im Urin erklären soll.

Nachweis der \bar{U} . *Qualitativ:* Für den Nachweis der \bar{U} aus Gichttophi eignet sich die *Murexidprobe*. Sie beruht darauf, daß die \bar{U} durch Salpetersäureeinwirkung und Zusatz von Ammoniak in das Ammoniumsalz der Purpursäure (Murexid) umgewandelt wird. Die Tatsache, daß nicht nur \bar{U} , sondern auch andere Purine diese Reaktion ergeben, ist klinisch belanglos.

Quantitativ: Für die Bestimmung der \bar{U} im Blut wird heute wohl ausschließlich die von FOLIN und DENIS 1912 in die klinische Chemie eingeführte, sehr empfindliche *Wolframatmethode* angewandt. Sie beruht auf der Reduktion der Phosphor-Wolframsäure durch die \bar{U} zu stark blau gefärbten niederen Wolframoxiden, deren Menge colorimetrisch bestimmt wird. Die Methode wurde später von FOLIN selbst, sowie von BENEDICT modifiziert und von HELMEYER für das Stufenphotometer adaptiert. RUSZNYAK, sowie JONESCO und POPESCO empfehlen, zur Ausschaltung subjektiver Fehler bei der Colorimetrie, die blaue Lösung mit Kaliumferricyanid auf farblos zu titrieren. CAPUA gibt eine gasometrische Methode an. Gegenwärtig stellt das von NEWTON angegebene Verfahren, welches die von FOLIN und BENEDICT empfohlenen Änderungen berücksichtigt, und außerdem das sehr empfindliche Lithium-Arsen-Wolframat verwendet, die beste Modifikation der colorimetrischen \bar{U} -Bestimmung dar.

BRØCHNER-MORTENSEN (2) gibt eine titrimetrische Methode mit Kaliumferricyanid an, die den Vorteil besitzt, zum Serum zugesetzte \bar{U} zu 100% wieder zu erfassen. Es ist jedoch nicht bewiesen, daß das Kaliumferricyanid spezifisch auf die \bar{U} einwirke; die ungewöhnlich hohen Normalwerte (6 mg-%) sprechen dafür, daß auch andere reduzierende Substanzen im Serum vom Reagens mit-erfaßt werden.

Neuerdings wurde von BLAUCH und KOCH eine Fermentmethode angegeben, welche naturgemäß den Vorzug absoluter Spezifität besitzt. Die Autoren verwenden ein Uricasepräparat, das sie aus Rinderniere herstellen. Testlösungen von \bar{U} werden durch das Fermentpräparat vollständig abgebaut. Als Normalwerte erhielten BLAUCH und KOCH im Gesamtblut 2 mg-% \bar{U} , während die FOLINSche Methode etwas höhere Werte ergab. Wenn sich diese Bestimmungen auch auf Gesamtblut und nicht auf Serum beziehen, so zeigen sie doch, daß die FOLINSche Methode und ihre Modifikationen Resultate liefern, die der Wirklichkeit erheblich näher kommen als die mit Kaliumferricyanid erhaltenen.

¹ Nach HENDERSON beträgt die Dissoziation einer schwachen Säure

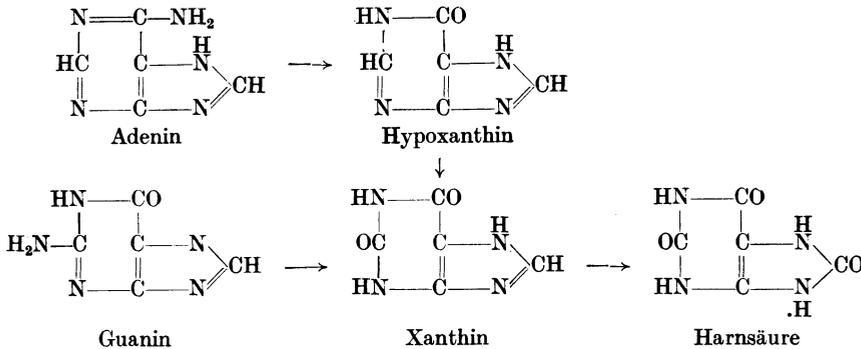
$$H^+ = K \cdot \frac{\text{undissoziierte Säure}}{\text{Salz}}$$

Für die Bestimmung der \bar{U} im Urin kann ebenfalls die Wolframatmethode (BENEDICT und FRANKE) oder aber das bereits 1892 von HOPKINS angegebene Verfahren verwendet werden, das auf der Fällung der \bar{U} durch gesättigte Ammoniumsalze und nachfolgende Titration durch Permanganat beruht. Empfehlenswert ist die von FOLIN und SCHAFFER oder von COLE angegebene Modifikation der HOPKINSschen Methode.

2. Beziehungen der Harnsäure zu den übrigen Purinkörpern und zu den Nucleinstoffen.

a) Purinkörper.

Die chemische Struktur der biologisch wichtigen Purinkörper wurde durch die grundlegenden Untersuchungen von E. FISCHER 1899—1907 restlos klargelegt. Von ihm stammt auch die Benennung der ganzen Gruppe nach ihrem wichtigsten Vertreter (Purin = purum uricum). Die \bar{U} stellt den stärkst oxydierten Purinkörper dar. Von biologischem Interesse sind folgende Purine:



Das **Adenin** (6-Amino-Purin) findet sich in allen bisher bekannten Nucleinsäuren. Außerdem wurde es in freier Form in geringen Mengen in der Milch (VOEGTLIN und SHERWIN), im Harn und in den Faeces gefunden. Es hat unter den biologisch wichtigen Purinen den am meisten basischen Charakter.

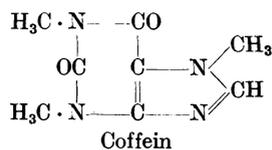
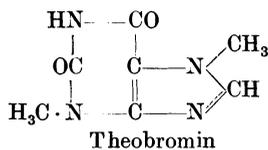
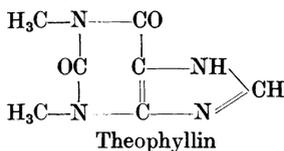
Das **Guanin** (2-Amino-6-Oxypurin) ist ebenfalls ein Bestandteil sämtlicher Nucleinsäuren. Weiter kommt es vor in den Faeces der Säuger und vor allem der Vögel (Guano). Unter pathologischen Verhältnissen kann es im Blute gefunden werden, z. B. bei der Leukämie. Die *Guaningicht der Schweine* ist charakterisiert durch Guaninablagerungen in den Gelenken, Muskeln und in der Leber.

Das **Hypoxanthin** (6-Oxypurin) kommt als Bestandteil einer einzigen Nucleinsäure, der Inosinsäure, in den Muskeln und daher im Fleischextrakt vor. In geringen Mengen kann es ebenfalls in Harn und Blut, besonders bei Leukämischen, gefunden werden.

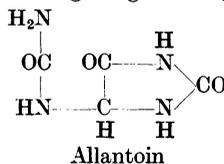
Das **Xanthin** (2,6-Dioxypurin) ist schon 1817 von MARCET als Bestandteil gewisser, seltener Harnsteine entdeckt worden. Es findet sich normalerweise in geringen Mengen im Harn, ebenso im Blut. In Nucleinsäuren wurde es bisher nicht nachgewiesen.

Eine große Bedeutung als Genuß- und Arzneimittel haben gewisse **Methyl-derivate des Xanthins** erlangt, deren Gebrauch bei der Gicht lange Zeit als kontraindiziert angesehen wurde. Es handelt sich um das 1,3-Dimethylxanthin (*Theophyllin*), das 3,7-Dimethylxanthin (*Theobromin*) und das 1,3,7-Trimethylxanthin (*Coffein*). Ein Übergang dieser Methyl-derivate in \bar{U} im Organismus

ist nicht erwiesen und scheint quantitativ jedenfalls nicht in Betracht zu fallen.

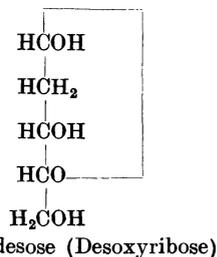
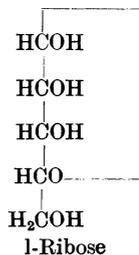


Im Säugetierorganismus wird die \bar{U} zu **Allantoin** abgebaut. Diese Verbindung wird beim Menschen nur in geringen Mengen ausgeschieden (vgl. S. 951).

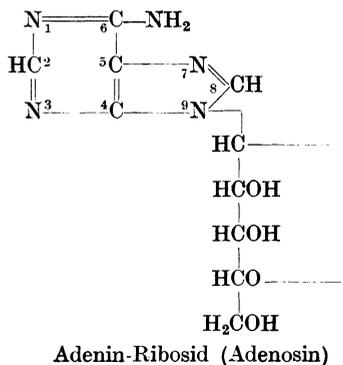


b) Nucleoside.

Die Purine finden sich im Organismus in glykosidischer Bindung an Kohlehydrate, und zwar ausschließlich an Pentosen. Die frühere Vermutung, daß beim Tier auch Purin-Hexoseverbindungen vorkommen, hat sich als irrig erwiesen. Die Nucleoside können je nach der Natur des in ihnen enthaltenen Kohlehydrates in zwei Gruppen eingeteilt werden: a) in solche, die eine Ribose, und b) in solche, die eine Desoxyribose enthalten. Während die Ribose als Bestandteil der Nucleinsäuren schon lange erkannt war, machte die Identifikation der Desoxyribose außerordentliche Schwierigkeiten. Sie gelang 1929 LEVENE und LONDON. Von LEVENE und TIPSON konnte auch die Furanosestruktur dieses, sonst nirgends in der Natur nachgewiesenen Zuckers festgestellt werden.



Die Bindung der Pentosen, sowohl der 1-Ribose, wie der 1-Desoxyribose, am Purindoppelring erfolgt in Stellung 9.



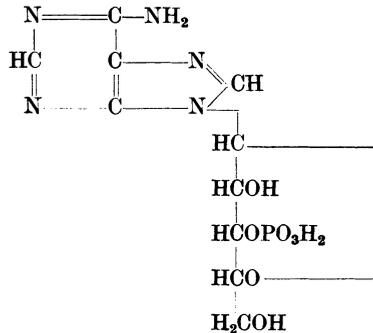
Außer den Purinnucleosiden finden sich im Organismus in glykosidischer Bindung mit den erwähnten Pentosen auch die Pyrimidinkörper Cytosin, Uracil und Thymin.

c) Nucleotide.

Die Nucleotide sind zusammengesetzt aus einem Purinkörper, einem Kohlehydrat und Orthophosphorsäure. Je nach der Art des Kohlehydrates kann, wie bei den Nucleosiden, zwischen Ribose- und Desoxyribosenucleotiden unterschieden werden. Aus neueren Untersuchungen von CASPERSSON geht hervor, daß die biologische Funktion dieser beiden Nucleotidgruppen eine ganz verschiedene ist (vgl. S. 940).

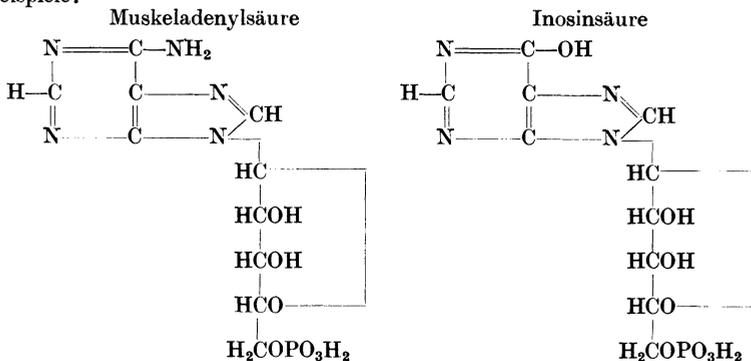
Die chemische Struktur der Ribosenucleotide ist heute völlig abgeklärt. Je nachdem die Phosphorsäure am C₃ oder am C₅ der Ribose verestert ist, lassen sich zwei Untergruppen von Ribosenucleotiden unterscheiden. Zu der einen gehören die Hefe-Adenyl- und Guanylsäure (außerdem die Pyrimidinnucleotide Cytidyl- und Uridylsäure), welche teils frei, teils als Bestandteil von Polynucleotiden vorkommen.

Beispiel: die Hefe-Adenylsäure



Zur anderen Untergruppe (Veresterung am C₅) gehören die Muskel-Adenylsäure, die Inosinsäure, die Adenosyl-Triphosphorsäure, sowie die Adenosyl-Diphosphorsäure. Diese Verbindungen sind bisher als Bestandteile von Polynucleotiden nicht aufgefunden worden.

Beispiele:

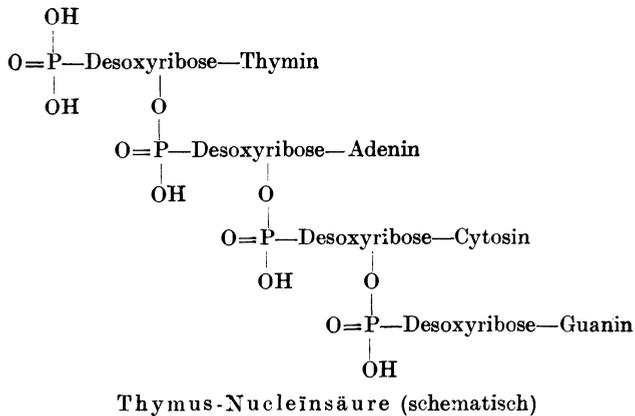
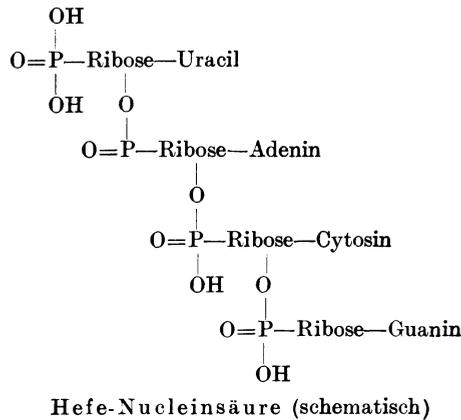


Die Struktur der Desoxyribosenucleotide ist noch nicht vollständig abgeklärt. Es darf angenommen werden, daß die Phosphorsäure am C₃ der Desoxyribose verestert ist.

d) Polynucleotide.

Als Polynucleotide werden Substanzen bezeichnet, die aus mehreren einfachen oder Mono-Nucleotiden zusammengesetzt sind. Zu diesen sind die Hefenucleinsäure, die Thymusnucleinsäure und die Pankreasnucleinsäure zu zählen.

Die Bindung der Mononucleotide untereinander erfolgt zwischen der Phosphorgruppe eines Nucleotids und der Pentose-Hydroxylgruppe des benachbarten Mononucleotids. Als Kohlehydrat findet sich in der Hefenucleinsäure Ribose, in der Thymusnucleinsäure die Desoxyribose. Nach LEVENE und TIPSON ist die Struktur dieser beiden wichtigsten Nucleinsäuren schematisch folgendermaßen darzustellen:

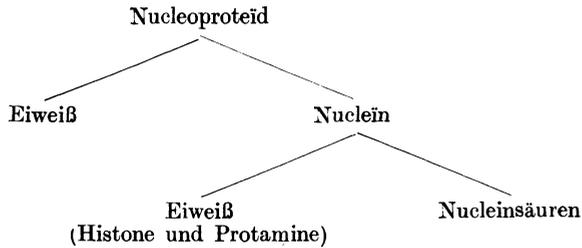


Hefe- und Thymusnucleinsäure sind somit Tetranucleotide; die Pankreasnucleinsäure ist neuerdings als Pentanucleotid erkannt worden.

e) Nucleoproteide.

Auch die erwähnten Polynucleotide (Nucleinsäuren) kommen im Organismus nicht frei, sondern an Eiweiß gebunden vor. MIESCHER (1) isolierte bereits im Jahre 1869 aus Eiter einen Körper, der phosphorhaltig war und den er als eine Verbindung von Eiweiß mit einem eiweißfreien Parling von Säurecharakter

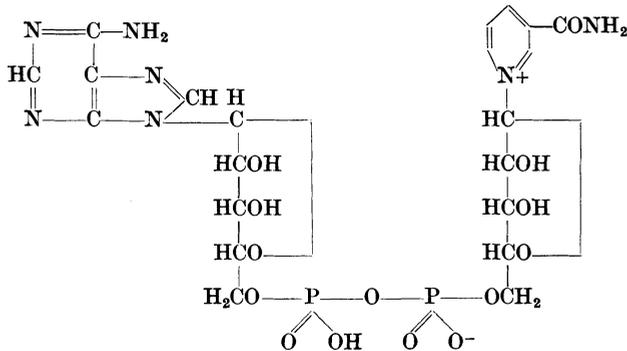
(Nucleinsäure) erkannte. Die Koppelung der Nucleinsäuren an das Eiweiß wird durch folgendes Schema veranschaulicht [KOSSEL (1)]:



Aus kernreichen Organen (Thymus, Pankreas, Lachstestikel usw.) läßt sich durch Aussalzen eine eiweißreiche Substanz, die als Nucleoproteid bezeichnet wird, gewinnen. Aus dem Nucleoproteid kann durch verdünnte Säuren oder schwache Alkalien ein Teil des Eiweißes leicht abgespalten werden. Die zurückbleibende, eiweißärmere Substanz wird als Nuclein bezeichnet. Aus diesem läßt sich das noch verbliebene Eiweiß, das vor allem aus basischen Eiweißkörpern, Histonen und Protaminen besteht, mit Hilfe von tryptischen Fermenten ebenfalls abspalten, wobei die Nucleinsäuren zurückbleiben.

Nucleotide als Bausteine von Co-Fermenten. Von großem biologischem Interesse ist die Beziehung der Purinkörper zu gewissen Fermenten. Nachdem durch die Untersuchungen von WILLSTAETTER, NORTHROP u. a. die Reindarstellung von Fermenten gelungen war, machte die Abklärung der chemischen Struktur derselben rasche Fortschritte. Es zeigte sich, daß die Fermente ganz allgemein aus einem kolloidalen Träger, einem Eiweißkörper (dem sog. Apo-Ferment), sowie einer Wirkungsgruppe (dem sog. Co-Ferment) aufgebaut sind. Weder das Apo-, noch das Co-Ferment ist für sich allein wirksam; erst durch ihre Vereinigung entsteht die aktive Verbindung, das sog. Holo-Ferment. Während das Apo-Ferment infolge seines Eiweißcharakters der chemischen Strukturklärung noch nicht zugänglich ist, konnte die Konstitution einer Reihe von Co-Fermenten festgestellt werden.

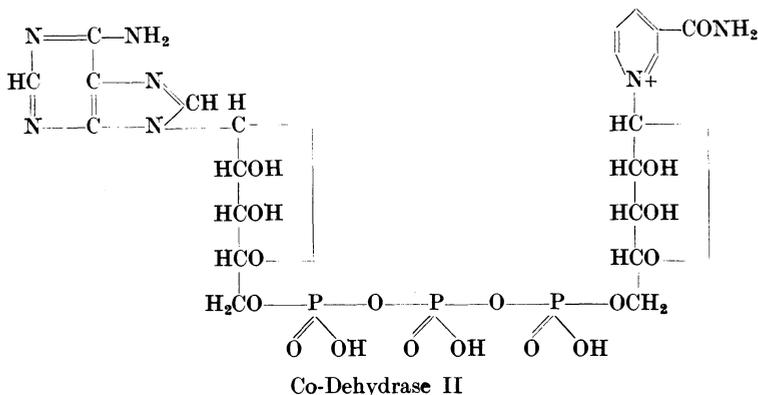
Als erstes wurde das Co-Ferment der Zymase, des die alkoholische Gärung katalysierenden Fermentes der Hefe, erforscht. Die Untersuchungen von EULER sowie von KARRER und Mitarbeitern ergaben folgende Konstitutionsformel der Co-Zymase:



Es handelt sich somit um ein Purin-Pyridin-Nucleotid, wobei die Puringruppe durch das Adenin, die Pyridingruppe durch das Nicotinsäureamid vertreten ist.

Die Funktion dieses Co-Fermentes besteht im Entzug von H-Atomen aus dem Substrat, die vom Co-Ferment fixiert werden. Dabei geht es in die Hydro-Co-Zymase über. Infolge dieser dehydrierenden Wirkung wird die Co-Zymase auch als Co-Dehydrase I bezeichnet.

WARBURG konnte im Herzmuskel, sowie in roten Blutzellen eine weitere Co-Dehydrase, mit einer sehr ähnlichen Konstitution, auffinden, die als Co-Dehydrase II bezeichnet wird. Sie unterscheidet sich von der Co-Dehydrase I nur durch den Mehrgehalt von 1 Mol. Phosphorsäure:



Die Funktion dieses Co-Fermentes besteht in der Dehydrierung, bzw. Oxydation der Hexose-Monophosphorsäure zu Phosphorsäure.

Die angeführten Beispiele zeigen, welche Rolle den Nucleotiden im Zellstoffwechsel zukommen kann. Nach den Untersuchungen von CASPERSSON ist es wahrscheinlich, daß die Nucleotide überhaupt eine katalytische Funktion im Sinne von Fermenten erfüllen.

In diesem Zusammenhang ist es von Interesse, daß die chemische Analyse aller bisher untersuchten *Virusarten* Nucleoproteide ergab. In den *Virusarten* kleinerer Dimension wurden ausschließlich Nucleoproteide gefunden, während in den größeren außerdem Lipide, Kohlehydrate, Vitamine usw. nachzuweisen waren.

II. Der Harnsäurestoffwechsel beim Gesunden.

A. Die endogene Harnsäure.

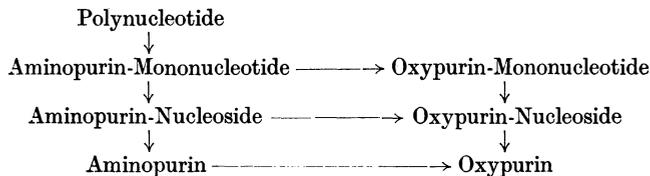
Die Unterscheidung in endogene und exogene \bar{U} , die von BURIAN und SCHUR in die klinische Chemie eingeführt worden ist (1900—1906), bildet unseres Erachtens auch heute noch die Grundlage für das Verständnis des \bar{U} -Stoffwechsels. Die Unterscheidung stützt sich auf die Tatsache, daß die \bar{U} -Ausscheidung bei purinfreier Kost auf einen gewissen Wert absinkt, der auch bei noch so lang fortgesetzter purinfreier Diät nicht weiter reduziert werden kann. Dieser Wert beträgt in der Regel 0,3—0,6 g \bar{U} pro die. Die genannten Autoren prägten dafür die Bezeichnung „endogene Harnsäure“, womit sie deren Herkunft aus den Körpergeweben selbst zum Ausdruck bringen wollten. Der Wert der endogenen \bar{U} ist individuell verschieden; beim gleichen Individuum und gleichen äußeren Lebensbedingungen wird er aber über längere Perioden relativ konstant gefunden. FAUSTKA hat einen Fall mitgeteilt, wo die endogene \bar{U} 25 Jahre nach der ersten Bestimmung noch denselben Wert aufwies.

STEUDEL und ELLINGHAUS haben demgegenüber die Konstanz der endogenen \bar{U} bestritten. Sie berufen sich dabei auf die Beobachtung, daß Versuchspersonen an Tagen, an denen sie Gärungsstühle entleerten, besonders niedrige \bar{U} -Werte im Urin aufwiesen. Daraus schlossen sie, daß die endogene \bar{U} zur Hauptsache aus dem Sekret der Verdauungsdrüsen stamme, dessen Puringehalt teils von den Darmbakterien zerstört und teils resorbiert werde. Der resorbierte Anteil wäre somit von der zufälligen Zusammensetzung der Darmflora abhängig. Wir werden unten die Gründe anführen, welche die Ansicht STEUDEL'S von der Herkunft der endogenen \bar{U} widerlegen. Wenn auch die Konstanz der letzteren keine absolute ist, so tritt sie doch deutlich genug in Erscheinung, um die Differenzierung nach BURLIAN und SCHUR auch weiterhin zu rechtfertigen.

1. Die Harnsäure als Endprodukt des Nucleinstoffwechsels.

Das von DAVIS, BENEDICT und NEWTON nachgewiesene Vorkommen eines \bar{U} -Ribosides im Blut (vgl. S. 946) weist eindeutig auf die Entstehung der \bar{U} aus Nucleinstoffen hin. Bereits 1889 hatte HORBACZEWSKI gezeigt, daß bei der Digestion der Milzpulpa \bar{U} gebildet wird. Auf die Frage, ob alle \bar{U} im Blut und im Urin auf diese Weise entstehe, werden wir weiter unten zurückkommen.

Der Abbau der Nucleoproteide bzw. der Nucleinsäuren, erfolgt stufenweise, wie aus nachstehendem Schema hervorgeht:



Die am Abbau und an der Oxydation beteiligten Fermente lassen sich in drei Gruppen einordnen: die Phosphatasen, die Glykosidasen und die Desamidasen.

Die Polynucleotid spaltenden Fermente (Polynucleotidasen) sind den Phosphatasen zuzurechnen, da die Bindung der Mononucleotide untereinander durch Phosphorsäuregruppen zustande kommt. Ebenso handelt es sich bei den Fermenten, welche die Mononucleotide aufspalten (Nucleotidasen), um Phosphorsäure abspaltende Fermente. Diese Phosphatasen sind *nicht spezifisch*. Sie spalten Phosphorsäure ebensogut aus Glycerophosphorsäure wie aus Nucleotiden ab.

Im Gegensatz hierzu sind die Nucleosidasen, welche den Glykosidasen zuzurechnen sind, da sie ein Zuckermolekül (Ribose oder Desoxyribose) abspalten, zu den *streng spezifischen* Fermenten zu zählen. Die Nucleosidasen spalten kein anderes Glykosid.

Durch die Desamidasen werden die Aminopurine in Oxypurine übergeführt. Schon JONES wies darauf hin, daß diese Desamidierung nicht erst auf der Stufe der freien Purine, sondern bereits auf derjenigen der Nucleoside, und sogar der Mononucleotide stattfindet. Diese Feststellungen sind seither von SCHMIDT und von MAKINO bestätigt worden.

Die Desamidierung führt zur Bildung der Oxypurine Hypoxanthin und Xanthin. Die zusätzliche Oxydation zu \bar{U} wird durch ein weiteres Ferment, die Xanthindehydrase (= Xanthinoxydase) ermöglicht. Die chemische Konstitution der Wirkungsgruppe dieses Fermentes konnte in den letzten Jahren

abgeklärt werden. Es handelt sich um eine Verbindung von Riboflavinphosphorsäure mit Muskeladenylsäure. Das Molekül enthält also ein Nucleotid, wie dies auch für andere Co-Fermente zutrifft.

Die genannten Fermente sind, mit Ausnahme der Xanthindehydrase, in den verschiedensten Organen nachgewiesen worden. Die Xanthinoxidase hingegen kommt vorwiegend in Leber und Nieren vor.

Die Frage, ob die \bar{U} im menschlichen Organismus noch weiter abgebaut werde, soll im Abschnitt über den sog. Harnsäureschwund gesondert besprochen werden (vgl. S. 951).

2. Die biologische Bedeutung des Nucleinstoffwechsels.

Beziehung der Nucleinsäuren zum Zellkern. Seit den Arbeiten von MIESCHER (2, 3) und KOSSEL (2) ist das Vorkommen der Nucleinsäuren im Zellkern sicher gestellt. Es besteht allerdings kein Zweifel, daß auch außerhalb desselben Nucleinsäuren vorkommen, z. B. in den Muskelfasern (Muskeladenyl-, bzw. -Inosinsäure), in Drüsenzellen, sowie in rasch wachsenden Zellen. Der Umstand, daß der Puringehalt der Gewebe ihrem Kernreichtum auffallend parallel geht [vgl. u. a. ROHR und KOLLER (1)] weist darauf hin, daß die Nucleinsäuren doch vorwiegend im Zellkern lokalisiert sind.

Je nach der chemischen Struktur der Nucleinsäuren wurde bis vor wenigen Jahren zwischen tierischen und pflanzlichen Nucleinsäuren unterschieden. Die aus der kernreichen Thymusdrüse dargestellte Thymus-Nucleinsäure galt als Paradigma der im Tierreich vorkommenden Nucleinsäuren, während das aus Hefe isolierte Polynucleotid als Beispiel der im Pflanzenreich verbreiteten Nucleinsäuren betrachtet wurde. Wie im chemischen Teil ausgeführt, unterscheiden sich die beiden Nucleinsäuren durch das in ihnen enthaltene Kohlehydrat (Ribose bei der Hefe-Nucleinsäure, Desoxyribose bei der Thymus-Nucleinsäure). FEULGEN (3) konnte nun feststellen, daß die sog. tierischen Nucleinsäuren auch in pflanzlichen Zellkernen (Weizenkeimling) gefunden werden, sofern diese nur sorgfältig vom Cytoplasma abgetrennt werden. Andererseits ließ sich in tierischen Zellen die Gegenwart von Hefe-Nucleinsäure nachweisen. Es ist daher zweifellos richtiger, die bisherigen Bezeichnungen fallen zu lassen und statt dessen zwischen Ribose- und Desoxyribose-Nucleotiden (bzw. -Polynucleotiden) zu unterscheiden. Mit diesen Benennungen wird über das Vorkommen der Nucleinsäuren nichts präjudiziert.

Durch neuere Untersuchungen wird es wahrscheinlich gemacht, daß die Desoxyribose-Nucleotide ausschließlich im Zellkern, die Ribosenucleotide vorwiegend im Cytoplasma gefunden werden.

Diese verfeinerte Lokalisation chemischer Stoffe innerhalb der Zelle wurde teils durch mikrochemisch-tinktorielle, teils durch spektrometrische Methoden erreicht. Von den ersteren verdient, außer den grundlegenden Arbeiten von HEIDENHAIN, besonders die FEULGEN-ROSSENBECKSche Nuclealfärbung erwähnt zu werden, welche in elektiver Weise Desoxyribose-Nucleotide, nicht aber Ribose-Nucleotide kenntlich macht. Die Feststellungen von FEULGEN wurden von BAUER, SHINK und SHIGENAGA, BRACHET, SCHAEDE und MILOWIDOW bestätigt.

In neuester Zeit sind nun die mittelst der mikrochemisch-tinktoriellen Methode erhaltenen Resultate wesentlich gesichert und erweitert worden durch die Arbeiten von CASPERSSON (1). Dank eines besonderen Verfahrens war es diesem Forscher möglich, Absorptionsspektren einzelner Zellteile von einem Durchmesser bis herunter auf 1μ aufzunehmen. Dabei konnte er im Ultraviolett-

spektralgebiet charakteristische Absorptionsbänder für die Nucleinsäuregruppe, sowie für Eiweiß feststellen, und zwar sowohl für das hochmolekulare Eiweiß vom Albumin-Globulintyp, wie für die niedrig-molekularen basischen Eiweißkörper vom Histon- und Protamintyp. Seine Ergebnisse lassen sich folgendermaßen zusammenfassen: Die von HEITZ aus morphologischen Gesichtspunkten vorgeschlagene Differenzierung des Chromatins (d. h. der Kernsubstanz, die sich zu Chromosomen umbilden kann) in *Euchromatin* und *Heterochromatin* ist auch vom physiologisch-chemischen Standpunkte aus gerechtfertigt. Das Euchromatin liefert, wie aus Färbungsversuchen hervorgeht, die so außerordentlich verschiedenartigen Gene. Es läßt im Ruhekern die Chromosomenstruktur oft nicht mehr erkennen. Das Heterochromatin ist im Gegensatz dazu genarm. Es behält in der Regel die morphologischen Kennzeichen, die es während der Mitose aufwies, auch im Ruhekern ganz oder doch teilweise bei. Die heterochromatischen Kernteile zeigen jedoch Tendenz zur Verschmelzung, wobei die sog. Chromozentren entstehen. Während der Mitose sind die beiden Arten von Chromatin nicht voneinander zu unterscheiden. Beide sind am Aufbau der Chromosomen beteiligt. CASPERSSON fand nun in denselben eine besonders starke Konzentration von Nucleinsäuren, und zwar von Desoxyribose-Nucleotiden. Beim Übergang der Mitose ins Ruhestadium, in der Telophase, bildet der euchromatische Anteil der Chromosomen hochmolekulares Eiweiß vom Globulintyp, wodurch die Chromosomen anschwellen und schließlich miteinander verschmelzen. Der heterochromatische Anteil dagegen bildet vorwiegend einfachere Eiweißkörper vom Histontyp, die zu kugeligen Gebilden, den Nucleolen, verschmelzen (Abb. 33).

Es ist nun eine Erfahrungstatsache, daß die Nucleolen um so zahlreicher und größer sind, je stärker das Cytoplasma entwickelt, in je rascherem Wachstum die Zelle begriffen ist. Diese enge Beziehung zwischen Nucleolus und Cytoplasma-Eiweißbildung läßt sich an zahlreichen Zellarten verfolgen (junge Blutzellen, Eizelle usw.). Wie im Kern, so geht auch im Cytoplasma die Eiweißsynthese nur bei Gegenwart von Nucleinsäuren vor sich. Bei rasch wachsenden Zellen läßt sich ein Ausströmen von Nucleinsäuren von der Kernmembran ins Cytoplasma beobachten. Wie erwähnt, kommen im Cytoplasma nur Ribosenucleotide vor. Letztere werden offenbar für die Synthese der einfacheren Eiweißkörper verwendet, während die Desoxyribose-Nucleotide der chromatischen Kernsubstanz für die Bildung des viel feiner differenzierten getragenden Kerneiweißes notwendig sind. — Jedenfalls geht aus den Untersuchungen von CASPERSSON hervor, daß für jede biologische Eiweißsynthese die Gegenwart von Nucleinsäuren unerlässlich ist und daß der Impuls und die Regulation für den Eiweißstoffwechsel in der Zelle vom Kern ausgeht. Damit wird auch verständlich, daß z. B. Drüsenzellen, welche Eiweiß nach außen absondern, sehr reich an Nucleinsäuren sind.

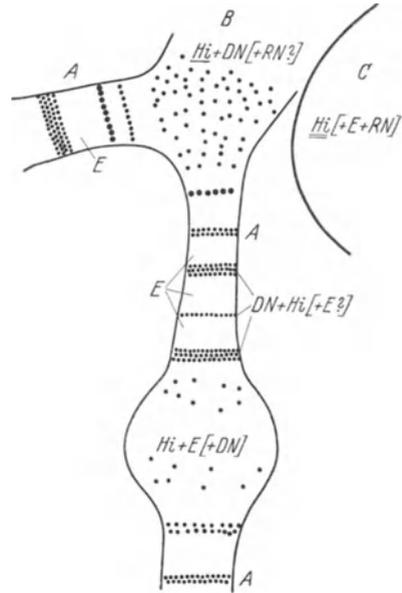


Abb. 33. Schema für den chemischen Bau des Speicheldrüsenzellkerns der Drosophila, dessen Chromosomen auch im Ruhezustand erhalten bleiben. *A* Euchromatischer Anteil der Chromosomen. *B* Heterochromatischer Anteil (Chromozentren). *C* Nucleolus. *DN* Desoxyribose-nucleotide. *RN* Ribosenucleotide. *E* Eiweiß vom Globulinabsorptionstyp. *Hi* Eiweiß vom Histonabsorptionstyp. Unterstreichung bedeutet große Menge. Parenthese bedeutet unerhebliche Menge. (Nach CASPERSSON.)

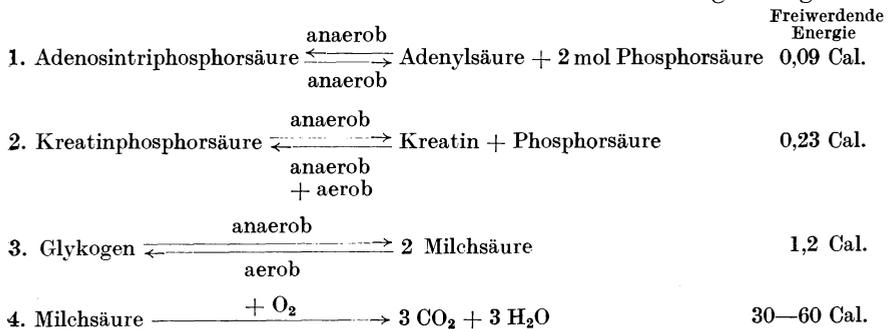
Für den Morphologen erhalten durch diese Feststellungen die längst bekannten Farbreaktionen eine gesicherte physiologisch-chemische Grundlage (Basophilie infolge Gegenwart der Nucleinsäuren, Acidophilie infolge Vorhandensein der basischen Eiweißkörper Histon und Protamin).

Diese Erkenntnisse histologischer Natur machen gewisse Schwankungen der endogenen \bar{U} verständlich: Es gibt in der menschlichen Physiologie und Pathologie wohl keinen Zustand, der durch eine quantitativ so enorme Regeneration gekennzeichnet ist, wie die perniziöse Anämie zur Zeit der Retikuloocytenkrise nach Verabreichung des Leberpräparates. OPSAHL konnte dementsprechend eine deutliche Steigerung der endogenen \bar{U} während der Krise feststellen (vgl. S. 945).

Von Interesse ist auch die von HARDING, ALLIN und VAN WYCK konstatierte Zunahme der Blut- \bar{U} in den späteren Monaten der Schwangerschaft, eine Beobachtung, die indessen nicht allgemein bestätigt wurde und für deren Erklärung außer der Gewebsneubildung beim Fetus auch die so häufigen renalen Störungen in der Gravidität in Frage kämen.

Mit dem Stoffwechsel der sezernierenden Drüsenzellen stehen wahrscheinlich auch die im Laufe des Tages auftretenden Schwankungen der endogenen \bar{U} (NEUWIRTH) in Zusammenhang.

Beziehungen des Nucleinstoffwechsels zur Muskulatur. Die Funktion der Muskeladenylsäure, der Vorstufe der Inosinsäure, ist durch die Arbeiten von LOHMANN, MEYERHOF, EMBDEN u. a. weitgehend abgeklärt worden. Die Spaltung der Adenosintriphosphorsäure in Muskeladenylsäure und 2 mol-Phosphorsäure gehört zu den miteinander verkoppelten Reaktionen, welche die Energie für die Muskelarbeit liefern. Der Ablauf dieser Reaktionsreihe wird, wie aus dem folgenden Schema von LOHMANN hervorgeht, durch die Abspaltung der Muskeladenylsäure eingeleitet. Dadurch wird die momentan für die Muskelkontraktion notwendige Energie frei.



CASPERSSON und THORELL konnten mit Hilfe der spektrometrischen Methode den Nachweis erbringen, daß die Nucleinsäuren innerhalb der Muskelfibrille vorwiegend in den sog. isotropen Segmenten lokalisiert sind, d. h. in den Segmenten, die mit den sich aktiv kontrahierenden Partien (anisotrope Segmente) regelmäßig abwechseln. Sie stellten weiterhin fest, daß stark adsorbierende Teilchen (Nucleinsäuren) immer wieder aus den isotropen in die sich kontrahierenden anisotropen Segmente hinabfließen.

3. Die Synthese der Harnsäure.

Es besteht kein Zweifel darüber, daß der menschliche gleich wie der tierische Organismus zur Purinsynthese befähigt und infolgedessen von der Zufuhr von Purinkörpern von außen praktisch unabhängig ist. Folgende Beobachtungen lassen sich als Beweis dafür anführen:

Die Entwicklung der an Kernsubstanzen sehr reichen Testikel des hungernden Lachses auf Kosten der einschmelzenden Seitenmuskulatur [MIESCHER (3)].

Die Bildung des Embryos aus dem purinfreien Seidenraupenei (TSCHOMIROFF), sowie aus dem Hühnerei [KOSSEL (3), SAGARA, TAKAHASHI].

Das Wachstum der jungen Säugetiere während der ausschließlichen Milchernährung (die Milch enthält nur Spuren von Purin).

Beim Menschen wurde der Nachweis der Purinsynthese außer beim Säugling (MUELLER und STEUDEL) durch die Feststellung der \bar{U} -Ausscheidung bei lange Zeit fortgesetzter purinfreier Ernährung sowohl beim Gesunden (KOLLMANN), wie auch beim Gichtkranken (ROSE) erbracht.

Im gleichen Sinn spricht die Entwicklung kernreicher Neoplasmen (namentlich der leukämischen Wucherungen) ohne Purinzufuhr.

Diese Beobachtungen zeigen, daß der menschliche und tierische Organismus das für den Aufbau der Kernsubstanzen benötigte Purin selbst zu bilden vermag. Infolgedessen hört die Bildung der \bar{U} als Abbauprodukt des Zellkernstoffwechsels, auch bei fehlender Purinzufuhr von außen, nicht auf. Es stellt sich allerdings die Frage, ob die endogen entstandene \bar{U} *ausschließlich* aus dem Nucleinstoffwechsel stammt. Beim Vogelorganismus ist die \bar{U} Endprodukt sowohl des Nuclein-, als auch des Eiweißstoffwechsels. Die \bar{U} -Synthese dient dort der Entgiftung des bei der Desaminierung der Aminosäuren anfallenden Ammoniaks. Nach SCHULER und REINDEL (2) wird beim Vogel kein Harnstoff gebildet — auch nicht als Zwischenprodukt, wie dies früher angenommen wurde —, sondern das Ammoniak verbindet sich mit einer noch unbekanntem Kohlenstoffquelle zunächst zu Xanthin, das in der Niere in \bar{U} umgewandelt wird.

Die Möglichkeit, daß ein Teil der beim Menschen ausgeschiedenen \bar{U} auf gleiche oder ähnliche Weise entstehe wie im Vogelorganismus, ist zwar nicht mit Sicherheit auszuschließen, erscheint jedoch höchst unwahrscheinlich. Der außerordentlich hohe Arginasegehalt der Säugetierleber (EDLBACHER, KREBS u. a.) weist auf eine ganz andere Richtung des Eiweißabbaues hin, so daß als Endprodukt zwangsläufig Harnstoff entsteht und ein anderes Abbauprodukt quantitativ nicht in Betracht fallen dürfte. Die weitgehende Parallelität zwischen Zufuhr von Nucleinstoffen und \bar{U} -Ausscheidung spricht andererseits dafür, daß beim Menschen weitaus der größte Teil der \bar{U} aus den ersteren gebildet wird.

Diese Feststellungen sind in zweifacher Hinsicht von Bedeutung für die diätetische Behandlung der Gichtpatienten: 1. Eine purinfreie Diät kann ohne Schaden für den Kranken beliebig lange durchgeführt werden. 2. Eine Reduktion des *purinfreien Nahrungseiweißes* zum Zwecke der Verminderung der \bar{U} -Bildung im Körper ist nicht begründet.

4. Aus welchen Organen stammt die endogene Harnsäure?

Nachdem die bei purinfreier Kost ausgeschiedene \bar{U} jedenfalls zum überwiegenden Teil, wenn nicht ausschließlich, als Endprodukt des Zellkernstoffwechsels zu betrachten ist, muß von vornherein angenommen werden, daß *sämtliche Organe* an ihrer Entstehung beteiligt sind. Es stellt sich jedoch die Frage, welche Organe den größten Anteil an der Bildung der endogenen \bar{U} haben. Vermutungsweise wurde die Hauptquelle derselben, je nach dem Autor, in die Verdauungsdrüsen, ins Knochenmark oder in die Muskulatur verlegt.

Für eine wesentliche Beteiligung der *Verdauungsdrüsen* am Purinstoffwechsel sprechen folgende Tatsachen: Die \bar{U} -Ausscheidung (und \bar{U} -Clearance) ist tagsüber größer als nachts (Abb. 35). LUCKE konnte außerdem im Anschluß an jede Mahlzeit eine vermehrte \bar{U} -Ausscheidung feststellen, auch wenn die Speisen

purinfrei waren. Eiweißreiche Kost hatte den stärksten Anstieg der endogenen \bar{U} zur Folge. Diese Tagesschwankungen der \bar{U} -Ausscheidung dürfen aber nicht auf die Tätigkeit der Verdauungsdrüsen allein zurückgeführt werden, da die Bestimmungen der Clearancewerte auch Schwankungen der *Nierenfunktion* während des Tages eindeutig nachweisen lassen. Nach den Untersuchungen von CASPERSSON ist allerdings ein starker Verbrauch von Nucleinsäuren in Anbetracht der regen Eiweißsynthese in den Drüsenzellen durchaus verständlich. STEUDEL nimmt an, daß die Purine bzw. die Nucleinsäuren in großer Menge in den Darm sezerniert und nachher rückresorbiert werden. Nach seiner Auffassung stammt die endogene \bar{U} praktisch ausschließlich aus den Verdauungssäften. MENDEL führt die vermehrte \bar{U} -Ausscheidung nach den Mahlzeiten auf die Verdauungsleukocytose zurück, eine Ansicht, die aus verschiedenen Gründen (zeitliche Verhältnisse bei der Bildung der Leukocyten, geringes Ausmaß der Leukocytose usw.) mit Sicherheit abgelehnt werden kann.

Seit dem Nachweis der Inosinsäurebildung in der *Muskulatur* wurde auch diesem Organsystem immer wieder die erste Stelle bei der endogenen \bar{U} -Bildung zugewiesen. BURIAN (2) stellte fest, daß intensive Gymnastik die \bar{U} -Ausscheidung vermehrt. GARRY wies aber nach, daß die in 24 Stunden ausgeschiedene Gesamt- \bar{U} -Menge durch Muskularbeit kaum beeinflußt wird. QUICK (3) konnte während strenger Muskularbeit sogar eine einwandfreie Verminderung der \bar{U} -Ausscheidung nachweisen (vgl. S. 973).

Das *Knochenmark* als das Organ der aktivsten Regeneration ist für die \bar{U} -Bildung von besonderer Bedeutung. Dabei beansprucht die Erythropoese in zweifacher Hinsicht ein spezielles Interesse: Die Zellteilung erfolgt bei der Entstehung der roten Blutzellen am schnellsten, schätzungsweise 6—7mal rascher als bei der Leukopoese (ROHR) und außerdem zeichnet sich die Erythropoese gegenüber der Regeneration aller andern Gewebe dadurch aus, daß die Zellneubildung mit einer *Entkernung* verbunden ist. Dabei ist es für unsere Fragestellung nicht von Belang, ob der Kern durch Karyolyse, durch Karyorhexis oder einfach durch Kernausstoß verschwinde; jedenfalls muß er chemisch abgebaut werden, wobei \bar{U} entsteht.

Die quantitativen Verhältnisse werden durch einige pathologische Zustände mit stark gesteigerter Erythropoese beleuchtet. Bekanntlich stellen die Veränderungen, die sich mittelst Sternalpunction im Knochenmark des perniziös Anämischen unter dem Einfluß der Lebertherapie beobachten lassen, das Maximum der Regeneration dar, welcher dieses Organ fähig ist (vgl. KOLLER). Von OPSAHL, sowie von RIDDLE ist die \bar{U} -Ausscheidung während der Retikuloctytenkrise der perniziösen Anämie eingehend untersucht worden. In Abb. 34 geben wir ein von OPSAHL mitgeteiltes Beispiel wieder. Es geht daraus mit aller Deutlichkeit hervor, daß die \bar{U} -Ausscheidung mit der Retikuloctytenreaktion weitgehend parallel läuft, wobei die \bar{U} -Ausscheidung um das Doppelte bis Dreifache zunimmt. Es ließe sich freilich der Einwand erheben, daß die \bar{U} -Kurve der Retikuloctytenkurve etwas vorseilt. Wenn man jedoch bedenkt, daß die Retikuloctytenkrise im peripheren Blut etwa 4 Tage nach der Normoblastenkrise, und etwa 2 Tage nach der Retikuloctytenkrise im Knochenmark auftritt [ROHR und KOLLER (2)], so werden diese zeitlichen Verhältnisse ohne weiteres verständlich; denn entscheidend für die \bar{U} -Ausscheidung ist der Zeitpunkt der Entkernung, welcher zwischen Normoblasten- und Knochenmarksretikuloctytenkrise liegt.

Der Versuch, die quantitativen Verhältnisse näher zu erfassen, muß sich auf den Vergleich der Regenerationsgröße mit der Ausscheidung der endogenen \bar{U} stützen. Für die Regeneration liefert die Bestimmung der Retikuloctyten ein Maß, da nachgewiesen werden konnte, daß jeder Erythrocyt im Stadium des

Retikuloeyten das Knochenmark verläßt. Die direkte Folge der Retikuloeytenreaktion ist der Anstieg der Erythrocyten im Blut, wobei allerdings der gleichzeitig vor sich gehende Abbau berücksichtigt werden muß.

Bei einer schweren perniziösen Anämie ist indessen der Bestand an pathologischen, der Hämolyse anheimfallenden Erythrocyten so gering, im Vergleich zu den unter dem Einfluß der Lebertherapie *neugebildeten* roten Blutzellen, daß die Erythrocytenzerstörung praktisch vernachlässigt werden kann. Tatsächlich fand sich eine befriedigende Übereinstimmung zwischen dem aus der Retikuloeytenreaktion errechneten Erythrocytenanstieg und den durch direkte Zählung ermittelten Werten (KOLLER). Infolgedessen liefert uns die Bestimmung des

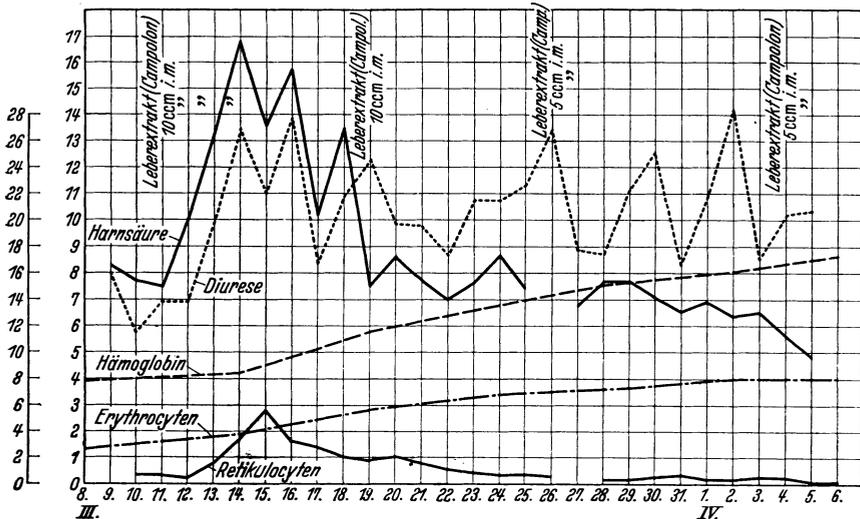


Abb. 34. Harnsäureausscheidung bei perniziöser Anämie unter dem Einfluß der Lebertherapie. Weitgehende Parallelität zwischen Retikuloeytenreaktion und Harnsäureausscheidung. ——— tägliche Harnsäureausscheidung (10 = 1 g). - - - - - tägliche Urinmenge (20 = 2000 CC). ——— Hämoglobin (1 = 10%). ——— Erythrocyten (1 = 1 Million). ——— Retikuloeyten (1 = 100‰). (Nach OPSAHL.)

Erythrocytenanstieges ein direktes Maß der Regeneration. Aus der Arbeit von OPSAHL läßt sich nun für eine Zunahme der roten Blutzellen von 1 Million pro Kubikmillimeter (über 1—2 Wochen verteilt) die Gesamtausscheidung an endogener \bar{U} auf 5—7 g errechnen. RIDDLE, der auf die Proportionalität zwischen Erythrocytenanstieg und endogener \bar{U} bei perniziöser Anämie hingewiesen hat, fand pro Million Erythrocytenvermehrung im Kubikmillimeter eine \bar{U} -Ausscheidung von 7—10 g. Wenn wir nun vorerst annehmen, daß diese gesamte endogene \bar{U} durch den Abbau der Erythroblastenkerne gebildet werde, so müßte der Gesunde, bei dem die tägliche Regeneration der Erythrocyten auf etwa $\frac{1}{50}$ Million pro Kubikmillimeter geschätzt wird, eine endogene \bar{U} von 0,1—0,29 g aufweisen¹. Da die Durchschnittswerte derselben jedoch 0,2—0,5 g pro Tag ausmachen, kommen wir zum Schluß, daß die Erythropoese schätzungsweise $\frac{1}{3}$

¹ Beim Gesunden halten sich Neubildung und Abbau der Erythrocyten die Waage. Die Regeneration läßt sich somit entweder aus der Retikuloeytenzahl oder aus der Urobilinausscheidung (HEILMEYER) ermitteln. Die beim gesunden Menschen gefundene absolute Retikuloeytenzahl beträgt durchschnittlich 40000—50000 pro Kubikmillimeter (= $8 \cdot 10^9/100$). Nehmen wir an, daß ein Retikuloeyt während 2 Tagen sein Retikulum beibehält, bevor er in einen gewöhnlichen Erythrocyten übergeht, eine Auffassung, die durch zahlreiche experimentelle Ergebnisse gestützt wird, so ergibt sich pro Tag eine Regenerationsgröße von 20000—25000 Erythrocyten pro Kubikmillimeter.

bis $\frac{1}{2}$ der endogenen \bar{U} liefert. Wir haben bei dieser Berechnung aus den Schätzungen der verschiedenen Autoren absichtlich nur den Minimalwert der Regeneration in Rechnung gesetzt. Es handelt sich demnach beim erwähnten Anteil der Erythropoese an der Bildung der endogenen \bar{U} ebenfalls um ein *Minimum*.

Zu ähnlichen Resultaten kommt KRAFKA, der die \bar{U} -Ausscheidung bei einem Dalmatinerhund nach Aderlaß und künstlicher Hämolyse durch Phenylhydrazin verfolgte. (Der Dalmatinerhund verhält sich in seinem Nucleinstoffwechsel wie der Mensch, indem er vorwiegend \bar{U} und nur geringe Mengen von Allantoin ausscheidet.) KRAFKA stellte eine Steigerung der durchschnittlichen endogenen \bar{U} von 154 mg vor dem Aderlaß, auf 302 mg 15 Tage nach demselben fest. OPSAHL fand beim Menschen nach Blutverlusten ebenfalls eine deutliche Zunahme der \bar{U} -Ausscheidung, die ihrerseits der Retikuloeytenreaktion weitgehend parallel ging. Der gleiche Autor konnte in einem Fall von sehr darniederliegender Regeneration der Erythropoese ungewöhnlich tiefe \bar{U} -Werte im Blut nachweisen. Es handelte sich um eine aplastische Anämie bei bestrahltem Thymuscarcinom, mit nur 20% Hb., 1 Mill. Erythrocyten und praktisch überhaupt fehlenden Retikuloeyten. Die Blut- \bar{U} sank von 2 mg-% schließlich auf 1 mg-% ab, bei einer \bar{U} -Ausscheidung im Urin von 0,28—0,5 g pro die. Die verhältnismäßig erheblichen Ausscheidungswerte dürften mit der ausgiebigen Bestrahlung und den wiederholten Bluttransfusionen im Zusammenhang stehen. Aus diesen Beobachtungen ergibt sich als bemerkenswertes Ergebnis, daß *das Knochenmark in Bezug auf die Bildung der endogenen \bar{U} unter allen Organen an erster Stelle steht*; dabei kommt der Erythropoese die größte Bedeutung zu.

Die Leukopoese spielt normalerweise für die \bar{U} -Ausscheidung eine untergeordnete Rolle. Dies geht schon daraus hervor, daß sie eine viel weniger aktive Regeneration aufweist als die Erythropoese (Mitosenindex der Leukopoese $2\%_{00}$, der Erythropoese $40\%_{00}$) und daß sie nur unter ganz besonderen Umständen, z. B. bei der Leukämie, die endogene \bar{U} merklich beeinflusst. Bei den Myelosen und Lymphadenosen ist allerdings meist eine erhebliche Steigerung der \bar{U} -Ausscheidung und eine oft hochgradige Hyperurikämie nachweisbar.

Auf den Einwand, daß ein völlig unberechenbarer Teil der gebildeten \bar{U} vom Organismus selbst abgebaut werde, wodurch die vorstehenden Berechnungen illusorisch würden, soll im Abschnitte über den \bar{U} -Schwund näher eingegangen werden.

5. Die normale Blutharnsäure.

Mit der FOLINSchen Wolframatmethode und ihren Modifikationen werden im Serum bei purinfreier Kost Werte von etwa 2—3,5mg-% erhalten. BRÖCHNER-MORTENSEN (1) findet mit dem von ihm ausgearbeiteten titrimetrischen Verfahren (mit Kalium-Ferricyanid) höhere Normalwerte, nämlich bei Frauen durchschnittlich 5,3 mg-%, bei Männern 6,1 mg-%, wenn purinfreie Diät verabreicht wird. Bei gewöhnlicher Kost betragen die entsprechenden Zahlen 6,1 und 6,9 mg-%. Die neueren Untersuchungen von BLAUCH und KOCH, welche erstmals das uricolytische Ferment für die Bestimmung der Blut- \bar{U} benutzt haben, zeigten, eindeutig, daß die von BRÖCHNER-MORTENSEN ausgearbeitete Methode zu hohe Werte liefert. Diese Autoren fanden Normalwerte, die nur wenig unter den mit der FOLINSchen Methode erhaltenen liegen (Mittelwert im Vollblut 2 mg-%, bei einer Streuung zwischen 1,0 und 3,8 mg-%).

Nach GUDZENT (1—3) findet sich die \bar{U} im Blut als Mononatriumurat. Als solches wird sie von den heute gebräuchlichen Bestimmungsmethoden erfaßt. Die Frage, ob die \bar{U} im Blut auch in gebundener Form vorkomme, kann auf Grund der Untersuchungen von DAVIS, BENEDICT und NEWTON bejaht werden. Diese Autoren isolierten aus den Blutkörperchen eine *Verbindung von \bar{U} mit d-Ribose*.

Es handelt sich um ein \bar{U} -Nucleosid. Die Entstehung dieser Verbindung durch Abbau und Oxydation von Nucleotiden ist naheliegend. Über das quantitative Vorkommen derselben liegen widersprechende Angaben vor. Eine klinische Bedeutung hat die gebundene \bar{U} bisher nicht erlangt.

6. Die Ausscheidung der Harnsäure beim Gesunden.

Die \bar{U} wird vorwiegend im Harn, zu einem geringen Teil auch im Speichel, im Magensaft, in der Galle, im Pankreassaft usw., sowie im Schweiß ausgeschieden. LUCKE schätzt auf Grund zahlreicher Bestimmungen in den Verdauungssäften die tägliche Menge dieser „enterotropen“ \bar{U} auf etwa 40—70 mg beim Gesunden, was etwa 10—15% der urotropen \bar{U} ausmacht.

Wie wir bereits erwähnten, beträgt die in 24 Stunden durch die Nieren ausgeschiedene \bar{U} -Menge bei purinfreier Kost etwa 0,3—0,6 g. Gelegentlich werden Werte von 0,2—0,7 g und mehr (bis auf 1 g) auch bei Gesunden beobachtet. Von den neueren Untersuchungen, die sich mit der Nachprüfung der schon von BURIAN und SCHUR erhobenen Befunde beschäftigt haben, seien diejenigen von BRÖCHNER-MORTENSEN (2) erwähnt, die bei 20 gesunden Versuchspersonen nachstehende Durchschnittswerte ergeben haben:

bei purinfreier Kost	270—530 mg
bei purinhaltiger Kost	310—700 mg.

Jede Untersuchung der \bar{U} -Ausscheidung muß ihre Abhängigkeit von der *Diurese*, sowie von der \bar{U} -Konzentration *im Blut* berücksichtigen. Diese beiden Faktoren sind von nicht zu unterschätzender Bedeutung, so daß ihre Vernachlässigung die Brauchbarkeit der Untersuchungsergebnisse in Frage stellt.

Im Jahre 1917 suchte WATANABE durch Bestimmung des Quotienten: \bar{U} im Blut (in mg-%) zur \bar{U} -Menge, die während einer Stunde im Urin festgestellt werden konnte, die \bar{U} -Ausscheidung zu beurteilen. Ähnliche Quotienten wurden 1922 von STEINITZ, 1930 von CHABANIER und LOBO-ONELL angegeben. Die konstantesten Werte werden indessen durch die Bestimmung der sog. \bar{U} -Clearance erhalten.

Der Begriff der „Clearance“-Werte harnfähiger Substanzen wurde von VAN SLYKE und Mitarb. vorerst für den Harnstoff in die klinische Chemie eingeführt. Unter „Clearance“ versteht VAN SLYKE die Anzahl ccm Blut (bzw. Plasma), welche in der Zeiteinheit von 1 Minute infolge des Durchströmens durch die Niere von der betreffenden Substanz vollständig befreit (geklärt) werden. Da aber naturgemäß nie nur ein Teil des Gesamtblutes die in Frage stehende Substanz vollständig an den Urin abgibt, während der übrige Teil die ursprüngliche Konzentration beibehält, so ist folgende Definition der „Clearance“ zutreffender:

Es wird damit die Anzahl ccm Blut bezeichnet, in denen diejenige Menge der betreffenden Substanz enthalten ist, welche in der Zeiteinheit durch die Nieren ausgeschieden wird. Dieser Wert ergibt sich ohne weiteres aus dem Quotienten: $U \times V/B$, wobei U die Konzentration der in Frage stehenden Substanz im Urin, B diejenige im Blut darstellt und V die Menge des in 1 Minute abgesonderten Urins.

$U \times V$ bezeichnet somit die pro Zeiteinheit ausgeschiedene Substanzmenge, die in soviel ccm Blut enthalten war wie B in $U \times V$. Diese Formel setzt voraus, daß die Menge der ausgeschiedenen Substanz von der Diurese unabhängig sei, daß also das Produkt $U \times V$ bei Änderung des V konstant bleibe. Dies trifft nun für den Harnstoff z. B. nur unter der Bedingung zu, daß eine starke Diurese von 2 ccm Urin pro Minute oder mehr vorliege. Bei einer derart reichlichen

Harnabsonderung wird der Harnstoff mit maximaler Geschwindigkeit ausgeschieden, die bei noch reichlicherer Flüssigkeitsabsonderung nicht mehr gesteigert werden kann. Der erwähnte Quotient stellt daher eine „maximale Clearance“ dar.

$$C_{\max.} = \frac{U \times V}{B}$$

Wird jedoch weniger als 2 ccm Flüssigkeit pro Minute ausgeschieden, so geht pro Zeiteinheit weniger Harnstoff in den Urin über. Für eine maximale Ausscheidung ist somit ein gewisses Flüssigkeitsvolumen unentbehrlich. Ist dasselbe geringer als 2 ccm pro Minute, so wird die Beziehung zwischen Urinkonzentration, Urinmenge und Blutkonzentration approximativ durch folgende Formel ausgedrückt (sog. „Standard Clearance“ nach VAN SLYKE):

$$C_s = \frac{U \times \sqrt{V}}{B}$$

VAN SLYKE bezeichnet die Diurese von 2 ccm pro Minute als „Steigerungsgrenze“ (augmentation limit) für die Harnstoffausscheidung.

Nachdem dieser Forscher mit seinen Mitarbeitern erstmals die Harnstoff-Clearance eingehend untersucht und ihre Bedeutung als feinste Funktionsprüfung erkannt hatte, wurde die \bar{U} -Ausscheidung mit Hilfe dieser Methode in erster Linie durch skandinavische Autoren [GAERDSTAM, BERGLUND und FRISK, BRØCHNER-MORTENSEN (1)] geprüft.

BRØCHNER-MORTENSEN konnte nachweisen, daß auch die pro Zeiteinheit ausgeschiedene \bar{U} -Menge mit steigender Diurese zunimmt. Die „Steigerungsgrenze“ liegt für die \bar{U} jedoch schon bei einer Diurese von 1 ccm pro Minute. Wird die Urinabsonderung stärker, so bleibt die \bar{U} -Ausscheidung konstant; die Clearance ist maximal und nach obiger Gleichung ($C_{\max.}$) zu ermitteln. Bei einer Diurese unter 1 ccm pro Minute ist die Clearance dagegen nach der für die Standard-Clearance gültigen Formel zu berechnen. Mit Hilfe dieser beiden Formeln erhält man für jede Diurese relativ konstante Werte.

BRØCHNER-MORTENSEN fand als Normalwerte der \bar{U} -Clearance bei 20 gesunden Versuchspersonen und insgesamt 84 Bestimmungen durchschnittlich 6,9 ccm, bei einer Streuung zwischen 5,1 und 9 ccm. Aus den Arbeiten von BERGLUND und FRISK, sowie von GAERDSTAM, lassen sich etwas höhere Werte errechnen (9,1 bzw. 11,9 ccm). COOMBS u. Mitarb. erhielten bei Nicht-Gichtkranken Werte von 7,8—15,9 ccm und einen Durchschnittswert von etwa 10 ccm/Min. Der Unterschied gegenüber dem Durchschnittswert von BRØCHNER-MORTENSEN beruht darauf, daß letzterer Autor für die Bestimmung der \bar{U} im Serum die Ferricyanidmethode anwandte, die höhere Werte liefert als die FOLINSche Wolframatmethode. Wir selbst konnten einen Durchschnittswert von 8,8 ccm feststellen.

Vergleicht man diese Zahlen mit denjenigen, die für andere harnfähige Substanzen Gültigkeit haben, so zeigt sich, daß die \bar{U} -Ausscheidung sich wesentlich anders verhält als z. B. die Harnstoff- oder die Kreatininausscheidung und daß sie sich quantitativ der Ausscheidung anorganischer Harnbestandteile, wie Chlor, Natrium usw. nähert.

Von Interesse für das zeitliche Auftreten der Gichtanfälle sind die *Schwankungen der \bar{U} -Clearance im Laufe des Tages*. Die diesbezüglichen von BRØCHNER-MORTENSEN erhobenen Befunde sind in Abb. 35 dargestellt. Im Laufe des Vormittags ist das „Entharnungsvermögen“¹ maximal, um dann gegen Abend abzufallen und in der Nacht den größten Tiefstand zu erreichen.

¹ Übersetzung von „Clearance“ durch REIN, die unseres Erachtens jedoch nicht restlos befriedigt. Wir haben daher in den folgenden Ausführungen das Fremdwort Clearance beibehalten.

Filtration und Rückresorption der Harnsäure. Durch die Arbeiten von H. W. SMITH, SHANNON, RICHARDS und Mitarb. ist die Nierenphysiologie im letzten Dezzennium wesentlich verfeinert und auf eine neue, quantitative Grundlage gestellt worden. Von besonderer Bedeutung ist die Tatsache, daß diese feinere Differenzierung der Nierenfunktionen auch der Klinik zugänglich gemacht werden konnte, freilich mit einem gewissen Vorbehalt. Die erwähnten Autoren nehmen ihren Ausgangspunkt von Beobachtungen an Amphibien, deren Niere die Eigentümlichkeit besitzt, eine glomerulär und tubulär getrennte Blutversorgung aufzuweisen. Die beiden funktionellen Einheiten lassen sich daher getrennt beeinflussen. Außerdem ist es RICHARDS gelungen, mit Hilfe des Mikromanipulators das Glomerulusfiltrat isoliert abzufangen und chemisch zu analysieren. Aus diesen

Untersuchungen geht eindeutig hervor, daß beim Frosch im Glomerulus eine rein passive Filtration erfolgt, deren Intensität vom arteriellen Druck abhängig ist. Im Glomerulusfiltrat finden sich die harnfähigen Substanzen, inklusive \bar{U} (und außerdem Glucose), in derselben Konzentration wie im Blut. Dieser

rein physikalische Prozeß ist von keinem Energieverbrauch begleitet. Völlig verschieden davon ist die Funktion der Tubuli, welche Wasser, sowie eine Reihe von im Glomerulusfiltrat gelösten Substanzen resorbieren und außerdem gewisse Stoffe sezernieren. Diese biologische Funktion geht mit einem hohen Energieverbrauch einher und ist die Ursache davon, daß die Niere von allen Organen den größten Energieumsatz aufweist (etwa $\frac{1}{12}$ des gesamten Ruheumsatzes des Organismus, bei einem Gewicht, das nur etwa $\frac{1}{250}$ des Körpergewichtes ausmacht).

Mit Recht wurde betont, daß diese Beobachtungen beim Frosch nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden dürfen. Wenn daher auch eine Reihe von Argumenten für die prinzipielle Identität der Ausscheidungsverhältnisse in der Frosch- und in der Menschenniere sprechen, so möchten wir die folgenden klinischen Untersuchungsergebnisse doch mit einem gewissen Vorbehalt anführen.

Bestimmung der Mengen des Glomerulusfiltrats. RICHARDS u. a. haben — an der Amphibienniere — festgestellt, daß das pflanzliche Polysaccharid Inulin ausschließlich durch den Glomerulus ausgeschieden und von den Tubuli weder sezerniert noch rückresorbiert wird. Diese Eigenschaft des Inulins ist, soviel heute bekannt, einzig dastehend; jedenfalls besitzt das Kreatinin, entgegen früheren Behauptungen, dieselbe nicht. Die durch den Glomerulus filtrierte Inulinmenge erleidet in den Tubuli also weder eine Zu-, noch eine Abnahme und kann im Urin unverändert bestimmt werden. Da im Glomerulusfiltrat das Inulin sich in derselben Konzentration vorfindet wie im Blut, so ergibt die Inulin-clearance (d. h. die Anzahl der pro Zeiteinheit von Inulin befreiten ccm Blut) direkt die Menge des Glomerulusfiltrates. Beim Gesunden wurde für das Inulin ein Clearancewert von 120—150 ccm festgestellt. Dieser auf die Zeiteinheit (Minute) bezogene Filtrationswert erscheint außerordentlich hoch, wenn man

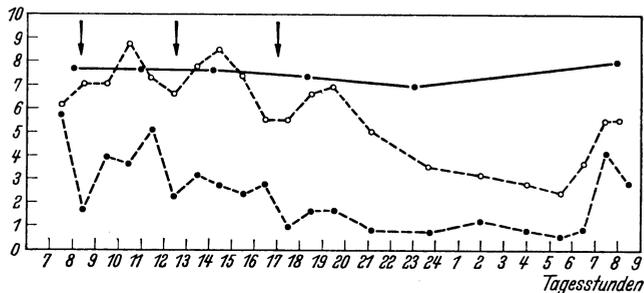


Abb. 35. Schwankungen der Harnsäure-Clearance während 24 Stunden. Die Pfeile bedeuten Mahlzeiten ($8\frac{1}{2}$ und $12\frac{1}{2}$ purinfrei, $18\frac{1}{2}$ Uhr purinhaltig).
 ○-----○ Harnsäure-Clearance. ●-----● Urinmenge pro Minute (ccm).
 (mg-%). ●-----● Harnsäure im Serum.
 (Nach BRÖCHNER-MORTENSEN.)

bedenkt, daß die Menge des schließlich die Nieren verlassenden Urins pro Minute nur 1—1,5 ccm im Durchschnitt beträgt. Mit anderen Worten: Der in 24 Stunden durchschnittlich ausgeschiedenen Urinmenge von 1,5 Liter entspricht eine Filtrationsmenge von 170—210 Liter! Die Differenz zwischen beiden Werten, d. h. etwa 99% des durch den Glomerulus filtrierte Wassers, muß in den Tubuli rückresorbiert werden. Nach REIN ist diese hohe Wasserrückresorption in Anbetracht der zur Verfügung stehenden Resorptionsfläche durchaus denkbar und nicht ohne Analogie mit der Physiologie anderer Organe (Magen-darm-Kanal).

Bestimmung der Nierendurchblutung. Auch dafür ist von SMITH und Mitarb. eine klinisch verwendbare Methode angegeben worden. Das Röntgen-Kontrastmittel Perabrodil gehört zu den Substanzen, die am raschesten durch die Nieren ausgeschieden und sowohl im Glomerulus filtrierte, als auch von den Tubuli sezerniert werden. Im Tierversuch wurde festgestellt, daß bei einer gewissen Versuchsanordnung sämtliches in der Nierenarterie zufließende Perabrodil sogleich ausgeschieden wird, so daß das Nierenvenenblut von Perabrodil völlig frei ist. Die Perabrodilclearance gibt somit direkt die pro Zeiteinheit die Nieren durchströmende Plasmamenge an, woraus die Menge des Gesamtblutes berechnet werden kann.

Nach dieser Methode beträgt die Nierendurchblutung etwa 1,2 Liter pro Minute, was beinahe einem Drittel des Herzminutenvolumens entsprechen würde. In den 1,2 Liter Gesamtblut sind etwa 0,6 Liter Plasma enthalten. Davon werden vom Glomerulus — nach der Inulin-clearance berechnet — 0,12 bis 0,15 Liter abfiltriert, d. h. etwa $\frac{1}{5}$ des durchfließenden Plasmas.

Die Nierendurchblutung ist von der Diurese, d. h. von der Tätigkeit der Nieren, weitgehend unabhängig (REIN).

Bestimmung der Rückresorption harnpflichtiger Substanzen. Die Rückresorption kann durch Vergleich der Inulin-clearance, welche der Glomerulusfiltration entspricht, mit der Clearance der in Frage stehenden Substanz errechnet werden. Ist die Clearance größer als diejenige des Inulins (z. B. bei Perabrodil, bei Kreatinin usw.), so muß eine zusätzliche Ausscheidung der betreffenden Substanz durch das Tubulusepithel, also eine aktive Sekretion, postuliert werden. Ist dagegen die Clearance kleiner als diejenige des Inulins, wie dies für die meisten harnfähigen Substanzen zutrifft, so muß eine Rückresorption in den Tubuli angenommen werden. Beispiel: Die als Nierenfunktionsprüfung häufig bestimmte Harnstoffclearance beträgt normalerweise etwa 70 ccm. Andererseits wird, wie bereits erwähnt, beim Gesunden eine Inulin-clearance von 120 bis 150 ccm gefunden. Dies besagt, daß aus den 120 ccm Glomerulusfiltrat (in welchem der Harnstoff dieselbe Konzentration wie im Blut aufweist) so viel Harnstoff rückresorbiert wird, wie in 50 ccm des Glomerulusfiltrates enthalten ist, d. h. 42% des im Glomerulus filtrierte Harnstoffs.

Rückresorption der \bar{U} . Die \bar{U} -Clearance ist gegenüber der Inulin-clearance sehr klein. Gleichzeitige Bestimmungen beider Werte wurden von COOMBS u. Mitarb. ausgeführt. Sie erhielten beim Nichtgichtkranken Werte von 96—148 ccm für das Inulin und solche von 7,2—12,5 für die \bar{U} . Daraus läßt sich für die letztere eine Rückresorption in den Tubuli von 88—93% errechnen. Diese starke Rückresorption wird nur von derjenigen des Wassers, gewisser anorganischer Harnbestandteile (Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , PO_4^-), sowie der Glucose übertroffen.

Die Unterscheidung der Glomerulusfiltration und der Tubulusrückresorption ist von Wichtigkeit für die Deutung des Wirkungsmechanismus gewisser Pharmaca, die bei der Behandlung der Gicht Verwendung finden, insbesondere des Atophans.

B. Die exogene Harnsäure.

Seit BURIAN und SCHUR wird der aus der Nahrung stammende Teil der täglichen \bar{U} -Ausscheidung als „exogene \bar{U} “ bezeichnet.

1. Verdauung und Resorption der Nucleinstoffe.

Im Verdauungskanal finden sich zum Teil dieselben Fermente, welche den Abbau der Nucleinsubstanzen in den Körpergeweben ermöglichen (vgl. S. 939). Zunächst wird durch Pepsin und Trypsin aus den Nucleoproteiden die Eiweißkomponente abgelöst. Die freien Nucleinsäuren werden alsdann durch die Phosphatasen des Darm- und Pankreassaftes zu den Mononucleotiden und wahrscheinlich zum Teil auch zu den Nucleosiden aufgespalten. Ein weiterer Abbau erfolgt nicht durch den Darmsaft, da er die streng spezifischen Nucleosidasen nicht enthält. Dagegen sind die Bakterien, z. B. *Bact. coli*, befähigt, die Nucleotide bis zu den Purinbasen noch weiter abzubauen. Es ist daher anzunehmen, daß der größte Teil der Nucleinsäuren im Darm bis auf die Nucleotidstufe, ein kleiner Teil bis zu den Nucleosiden, und ein ebenfalls kleiner Teil, infolge bakterieller Einwirkung, bis zu den Purinen abgebaut wird. Für die Resorption ist diese unvollständige Aufspaltung günstig, da die Nucleoside und die Nucleotide besser löslich sind als die freien Purine. Ihre Resorption erfolgt quantitativ.

Jenseits der Darmwand wird der Transport der Abbauprodukte von der Blutbahn übernommen; die Lymphe des Ductus thoracicus wurde purinfrei gefunden.

2. Die diätetische Beeinflussung der Harnsäure-Ausscheidung.

Purinreiche Nahrung hat, wie oben ausgeführt, regelmäßig eine Vermehrung der \bar{U} -Ausscheidung zur Folge. Die zusätzliche \bar{U} -Ausscheidung, d. h. die exogene \bar{U} , entspricht etwa 30—70% der zugeführten Purine (vgl. Purinbelastungen).

Der Einfluß purinreicher Nahrungsmittel auf die Blut- \bar{U} scheint nicht konstant zu sein. Immerhin soll man vorsichtshalber die \bar{U} -Bestimmung womöglich nach 3 Tagen purinarmer Kost ausführen.

Eiweiß. Nach den Untersuchungen von FOLIN, BERGLUND und DERICK, sowie von LEOPOLD, BERNHARD und JACOBI, wird durch eiweißreiche, purinarme Nahrung (Eier, Käse, Milch) die \bar{U} -Ausscheidung erhöht, wobei gleichzeitig die \bar{U} im Blut absinkt. Es handelt sich dabei wahrscheinlich um eine Steigerung der Nierenleistung.

Kohlehydrate haben einen durchaus analogen Effekt auf die \bar{U} -Ausscheidung wie das purinfreie Eiweiß.

Fettzufuhr wirkt in direkt entgegengesetztem Sinn. Die \bar{U} -Ausscheidung geht zurück; gleichzeitig steigt die \bar{U} im Blut an. Die Ursache dieser Erscheinung ist noch nicht klargestellt. Möglicherweise steht sie mit der Bildung von Ketonkörpern in Zusammenhang. Dafür spricht der Umstand, daß auch während des Fastens regelmäßig eine \bar{U} -Retention beobachtet wird.

Die grundlegende Bedeutung dieser Erkenntnisse für die Diätetik der Gicht liegt auf der Hand.

3. Der sogenannte Harnsäureschwund.

Die Frage, ob der menschliche Organismus die Fähigkeit besitze, die \bar{U} noch weiter abzubauen, ob die \bar{U} also nur Zwischen-, aber nicht Endprodukt des Nucleinstoffwechsels sei, ist heute immer noch heftig umstritten.

Den Ausgangspunkt für die Annahme eines fermentativen Abbaues der \bar{U} im Organismus bildeten Ergebnisse von Belastungsversuchen. Werden nucleinreiche Organe, reine Nucleinsäure oder deren Abbauprodukte, inklusive reine \bar{U} , per os gegeben, so läßt sich im Urin nur ein Teil der zu erwartenden \bar{U} nachweisen. Diese Tatsache kann indessen auf verschiedene Weise gedeutet werden. Es wurde einwandfrei festgestellt, daß die Darmbakterien die Fähigkeit des Purinabbaues, der sog. Purinolyse, besitzen. Das \bar{U} -Defizit kann also bei peroraler Belastung durch diese bakterielle Wirkung ganz oder teilweise bedingt sein. Außerdem sind die Resorptionsverhältnisse zu berücksichtigen. Um diese schwer faßbaren Faktoren zu eliminieren, wurden parenterale, insbesondere intravenöse \bar{U} -Belastungen durchgeführt (vgl. S. 962).

Die damit erzielten Resultate sind zum Teil widersprechend. UMBER (2), WIECHOWSKI, sowie eine Reihe anderer Autoren, konnten die zugeführte \bar{U} quanti-

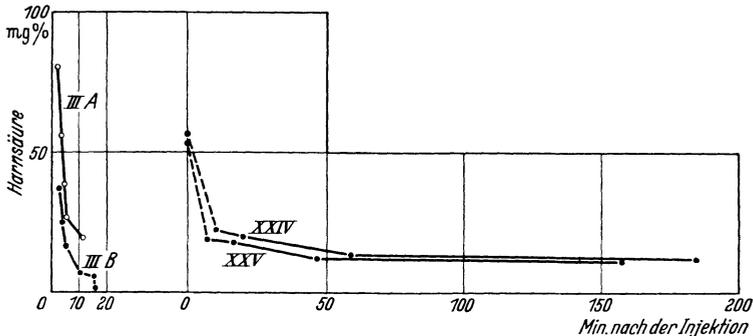


Abb. 36. Abfall der Blutharnsäure nach Harnsäureinfusionen beim Hund und beim Menschen. IIIa und IIIb. Hund. XXIV und XXV Mensch. (Auswertung und Interpretation der FOLINSCHEN Daten durch LICHTWITZ und CZONITZER.)

tativ oder nahezu quantitativ im Urin wiederfinden, während FOLIN z. B. in ausgedehnten Untersuchungen nur etwa 30—70% (meist letzteren Prozentsatz) als exogene \bar{U} nachweisen konnte. FOLIN zieht daraus den Schluß, daß die \bar{U} beim Menschen weiter abgebaut werde, und zwar verlegt er den Ort dieser \bar{U} -Zerstörung ins Blut. Diese Schlußfolgerung ist nicht zwingend. LICHTWITZ und CZONITZER konnten, an Hand der FOLINSCHEN Ergebnisse selbst, den grundlegenden Unterschied im Verhalten des \bar{U} -Stoffwechsels beim Säugetier, welches die Fähigkeit der Uricolyse besitzt, und beim Menschen daliegen. Beim Säugetier (z. B. beim Hund) erfolgt nach der \bar{U} -Infusion innerhalb weniger Minuten ein Abfall der Blut- \bar{U} auf sehr niedrige Werte, beinahe auf Null, während beim Menschen die Blut- \bar{U} -Kurve sich, nach anfänglichem Absinken, während Stunden fast unverändert auf derselben Höhe, über der Norm, hält (vgl. Abb. 36). Da das Absinken der Blut- \bar{U} auf drei Arten zustande kommen kann — infolge Ausscheidung durch die Nieren bzw. in den Magendarmkanal, durch Abgabe an das Gewebe, und durch fermentativen Abbau — und da die ersten beiden Möglichkeiten bei Mensch und Säugetier in gleicher Weise offen stehen, muß angenommen werden, daß das unterschiedliche Verhalten von Mensch und Tier im Fehlen der Uricolyse beim Menschen begründet liegt.

Wie ist aber das nicht unerhebliche \bar{U} -Defizit in den Belastungsversuchen FOLINS, SCHITTENHELMs (4) u. a. zu verstehen? LUCKE konnte nachweisen, daß die \bar{U} , die im Speichel, im Magensaft, und besonders in der Galle und im Pankreassaft ausgeschieden wird (sog. enterotrope \bar{U}), etwa 10—15% der urotropen \bar{U} ausmacht. Dieser Prozentsatz wird bei erhöhter \bar{U} -Konzentration im Blut zweifellos größer. Außerdem kann eine erhebliche \bar{U} -Menge vom Blut an die

interstitielle Gewebsflüssigkeit abgegeben werden, welche ihrerseits die \bar{U} nur langsam wieder an das Blut zurück- und damit in den Harn abgibt. Da die endogene \bar{U} immer etwas variiert, ist eine sichere Erfassung kleinerer Mengen exogener \bar{U} nicht möglich. Diese Mengen können aber ins Gewicht fallen, wenn sie während mehreren Tagen ausgeschieden werden.

Da derartige Belastungsversuche infolge der zahlreichen, sie beeinflussenden Faktoren stets auf verschiedene Arten gedeutet werden können, wurde auch versucht, die \bar{U} -zerstörende Wirkung menschlicher Gewebe direkt zu messen. SCHITTENHELM (1) wies 1909 eine solche an 3—4 Stunden post mortem entnommenen Organen nach; an frisch bei der Operation gewonnenen Gewebstücken fand er einen \bar{U} -Verlust wechselnden Ausmaßes, maximal von 4,5%. Von einer Reihe anderer Autoren konnte eine Uricolyse menschlicher Organe nicht nachgewiesen werden. Bei Leberdurchströmungsversuchen fanden SCHITTENHELM und CHROMETZKA einen \bar{U} -Schwund von maximal 29%.

Die meisten Forscher, auch diejenigen, welche einen \bar{U} -Abbau beim Menschen annehmen, sind sich darin einig, daß die Art dieses Abbaues noch völlig ungeklärt ist. Ein uricolytisches Ferment, das die Oxydation der \bar{U} zu Allantoin beschleunigt, wurde in menschlichen Organen bisher nie einwandfrei nachgewiesen. Einzig CHROMETZKA (3) berichtet über eine geringe uricolytische Fähigkeit des menschlichen Blutes. Bekanntlich werden vom Menschen in 24 Stunden 10—20 mg Allantoin ausgeschieden. Ob diese geringe Menge aus der Nahrung stammt, oder infolge einer rudimentär entwickelten Uricolyse gebildet wird, ist noch strittig. Für die letztere Möglichkeit sprechen Untersuchungen von CHROMETZKA, der nach Verabreichung von Nucleinsäuren eine Zunahme der täglichen Allantoinausscheidung auf 50—60 mg gefunden hatte. CHROMETZKA geht in der Deutung seines Befundes allerdings erheblich weiter. Nach ihm würden vom Menschen nur deswegen so geringe Mengen Allantoin ausgeschieden, weil bei ihm der \bar{U} -Abbau auf der Stufe des Allantoins nicht Halt mache, sondern bis zum Harnstoff weiter gehe. Die Uricolyse hätte sich beim Menschen somit phylogenetisch nicht zu einer rudimentären Funktion zurückgebildet, sondern sich im Gegenteil weiter entwickelt. Gegen diese Annahme spricht jedoch der augenfällige Kontrast zwischen Mensch und Säugetier in bezug auf die \bar{U} -Konzentration in Blut und Urin. SCHITTENHELM und WARNAT fanden außerdem nach intravenöser Injektion von 1 g Allantoin bei 3 Versuchspersonen 95—103% im Urin wieder, CHROMETZKA (1) selbst, bei peroraler Verabreichung, 50%. Es bestehen somit ähnliche Unterschiede wie bei den \bar{U} -Belastungen. Niemals sind Zwischenprodukte dieses hypothetischen Abbaues beim Menschen isoliert worden. Der vermutete Abbau der \bar{U} zum Harnstoff stützt sich somit nur auf Belastungsversuche, die nicht entscheidend sein können, da auch geringe Schwankungen der Harnstoffausfuhr die Mengen, die aus dem \bar{U} -Abbau entstehen können, bei weitem überdecken.

Auf einen anderen Weg des Abbaues hat ABDERHALDEN hingewiesen. In Untersuchungen an überlebenden Organen konnte er zeigen, daß die Purinbasen Adenin und Guanin in Kreatin umgewandelt werden. Der nähere Chemismus dieser Reaktion ist nicht bekannt. ABDERHALDEN vermutet, daß beim Säugetier außer dem Abbau zum Allantoin noch ein zweiter Abbaueweg zum Kreatin möglich sei. Klinische Untersuchungen von CHROMETZKA (1) ergaben keine eindeutige Beantwortung der Frage, ob dieser Abbaueweg beim Menschen eine Rolle spiele.

Wir kommen somit zum Schluß, daß bisher für die Annahme eines \bar{U} -Abbaues beim Menschen, der quantitativ in Betracht zu ziehen wäre, kein zwingender Grund vorliegt. Es erscheint im Gegenteil erheblich wahrscheinlicher, daß beim Menschen die \bar{U} tatsächlich das Endprodukt des Nucleinstoffwechsels darstellt.

III. Das Verhalten der Harnsäure bei der Gicht.

1. Die Harnsäure im Blut.

Die bereits von GARROD mit seiner Fadenprobe festgestellte Steigerung der \bar{U} im Blut Gichtkranker ist mit den modernen, quantitativen Bestimmungsmethoden weitgehend bestätigt worden. Nach der Darstellung eines komplizierten, als quantitativ angesprochenen Verfahrens beschreibt GARROD sein berühmt gewordenes Fadenexperiment folgendermaßen:

„...; es wäre daher noch ein anderes, für den klinischen Gebrauch bequemes Verfahren sehr wünschenswert. Dieses habe ich denn auch gefunden, seit 8 Jahren häufig angewendet und habe Ursache, mit seinen Ergebnissen zufrieden zu sein. Dasselbe kann von jedem Arzt leicht angewendet werden und bietet den Vorteil, daß man dem Kranken nur

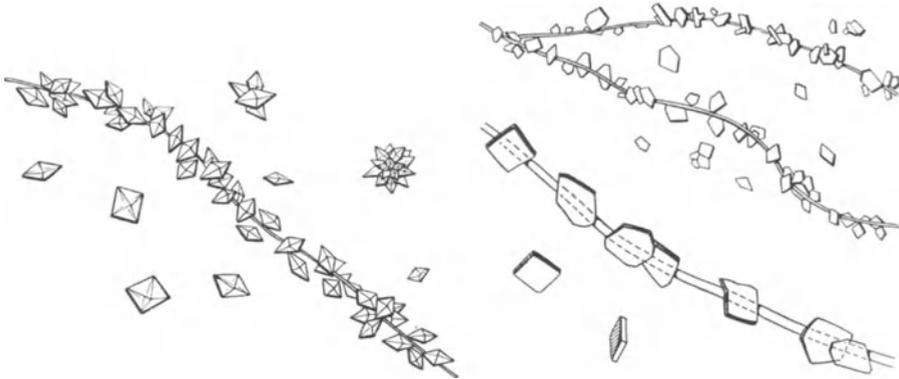


Abb. 37. Fadenexperiment nach GARROD. (GARROD: Gicht. Tafel V, Nr. 5 und 6.)

eine ganz kleine Menge Blut zu entziehen braucht. Ich habe dieses Verfahren das „Harnsäure-Faden-Experiment“ genannt, und dasselbe wird in folgender Weise ausgeführt: 1—2 Drachmen Blutserum werden in ein Uhrglas von ungefähr 3 Zoll Durchmesser und einem Drittel Zoll Tiefe gegossen, dazu gewöhnliche starke Essigsäure (30/100), je 6 Tropfen auf die Drachme Serum, gegeben, worauf gewöhnlich die Entwicklung von einigen Gasblasen erfolgt. Wenn die Flüssigkeit gut gemischt ist, so wird ein feiner leinener Faden von ungefähr einem Zoll Länge eingelegt und mit einem Stäbchen oder einer Sonde in die Flüssigkeit niedergetaucht. Das Glas läßt man dann an einem mäßig warmen Platz stehen, bis das Serum beinahe eingetrocknet ist, was 24—48 Stunden dauert. Wenn nun in der Flüssigkeit Harnsäure in größerer Menge als in dem weiter unten bezeichneten Betrag zugegen ist, so wird sie herauskrystallisieren, während der Krystallisation von dem Faden angezogen werden und der Faden wird ein ähnliches Aussehen bekommen, wie ein mit Kandis-Krystallen bedeckter Faden. . . .“

Es besteht zwar kein Zweifel, daß auch bei einwandfreier Gicht mit typischen Anfällen, sogar mit Tophi, gelegentlich normale Blut- \bar{U} -Werte gefunden werden können; die überwiegende Mehrzahl der Fälle zeigt jedoch entschieden erhöhte Werte.

Mit der Wolframatmethode wurden folgende Ergebnisse erhalten: GUDZENT (4) fand unter 26 Gichtpatienten 18 (69%) mit erhöhter Blut- \bar{U} , er betont dabei, daß man nicht selten bei Fällen mit normalem \bar{U} -Spiegel schließlich doch auf übernormale Werte stoße, wenn die Bestimmungen regelmäßig wiederholt werden. HENCH, VANZANT und NOMBARD beobachteten eine Hyperurikämie bei 72 von 100 Gichtikern, COHEN bei 39 von 48 (81%), HILL bei 84 von 91 (92%). COHEN nimmt als obere Grenze der Norm 4,5 mg-% an; der höchste, von ihm festgestellte Wert betrug 19 mg-%. HILL betrachtet schon Werte von über 4 mg-% bei purinfreier Kost als sicher pathologisch. Seine Gichtpatienten mit Hyperurikämie zeigten jedoch alle Werte von über 4,5 mg-%. Wir selbst verfügen über 28 Gichtfälle, bei denen die Blut- \bar{U} mit der Wolframatmethode

bestimmt wurde. Bei 17 Fällen fanden wir nie Werte unter 4 mg-%. Der höchste von uns beobachtete Wert betrug 10 mg-%. 26 Fälle wiesen maximale Werte über 4,5 mg-% auf; 16, also mehr als die Hälfte, solche über 6 mg-%.

BRÖCHNER-MORTENSEN (1) erhielt, wie wir bereits erwähnten, mit seiner Ferricyanidmethode normale Durchschnittswerte von 5,3 mg-% bei Frauen, von 6,1 mg-% bei Männern (nach mindestens 3 Tagen purinfreier Kost). Seine an einer großen Zahl von Gichtkranken erhobenen Befunde können als Vergleichszahlen benutzt werden, trotzdem sie als absolute Werte zu hoch sind. Als pathologisch gelten nach diesem Autor Zahlen von über 8,5 mg-% beim Mann und 7,5 mg-% bei der Frau (immer bei purinfreier Kost). Derartige Werte fand BRÖCHNER-MORTENSEN bei 76 von insgesamt 96 untersuchten Gichtfällen (80%). Er wies eine deutliche Abhängigkeit der Hyperurikämie von der Krankheitsdauer nach. Unter 45 Fällen, wo der Beginn des Leidens weniger als 5 Jahre zurücklag, wurde 30mal (in 67%) eine Erhöhung der Blut- \bar{U} gefunden, während unter den 48 Fällen, wo der Krankheitsbeginn 5 Jahre und mehr zurücklag, 45mal (in 94%) eine Hyperurikämie beobachtet werden konnte. (In 2 Fällen war es nicht möglich, den Beginn des Leidens anamnestisch festzustellen.)

Eine gesetzmäßige Beziehung der Erhöhung des \bar{U} -Spiegels im Blut zum Gichtanfall ließ sich nicht nachweisen; in einigen Fällen wurden indessen während des Anfalls höhere Werte gefunden als im Intervall. Es ist von vorneherein zu erwarten, daß die mit dem Anfall einsetzende \bar{U} -Flut die Konzentration der \bar{U} im Blut herabsetzt. In einem Fall, der während des akuten Anfalls in unsere Klinik eintrat, konnten wir die S. 958 mitgeteilten Werte bestimmen. Die Ausscheidungswerte des nämlichen Falls sind in Abb. 38 dargestellt.

BRÖCHNER-MORTENSEN führt 3 Fälle an, bei denen Tophi vorlagen, ohne daß die \bar{U} im Blut erhöht gefunden worden wäre. Auch wir konnten 5 Fälle mit Tophi beobachten, die bei wiederholter Bestimmung gelegentlich normale Werte der Blut- \bar{U} (unter 4 mg-%) zeigten. In keinem dieser Fälle blieben aber die Werte *dauernd* unter 4 mg-%.

2. Die Bildung der Harnsäure.

Die Hyperurikämie der Gicht kann theoretisch sowohl durch vermehrte Produktion, als auch durch verminderte Ausscheidung bzw. Zerstörung der \bar{U} zustande kommen. Wir haben im Abschnitt über die Bildung der \bar{U} beim Gesunden auf die Tatsache hingewiesen, daß unter den \bar{U} -produzierenden Geweben dem Knochenmark und speziell der Erythropoese eine überragende Rolle zufällt. Es ist daher naheliegend, die Erythropoese bei der Gicht genauer zu untersuchen. Wir stoßen dabei auf eine Reihe längst bekannter klinischer Tatsachen. Es ist wohl kein Zufall, daß bei sämtlichen Zuständen mit gesteigerter Regeneration der Erythropoese Gichtanfälle beobachtet worden sind. Vielleicht am häufigsten findet sich dieses Zusammentreffen bei der Polycytämie [BRÖCHNER-MORTENSEN (3), MEDVEI, SCHNITKER und RICHTER, WEBER]. Der letztgenannte Autor faßt seine diesbezüglichen Erfahrungen am Deutschen Hospital in London in die Worte zusammen:

„Gicht ist eine ganz bekannte Komplikation der Erythramie. Ich selbst habe diese Verbindung des öfteren gesehen und ich vermute, daß man möglicherweise die ersten Beschreibungen der Erythramie in alten Beschreibungen der Gicht finden werde. Es kann kein Zweifel sein, daß, wie bei Nephrolithiasis, in manchen leukämischen und erythramischen Zuständen die Verbindung von Gicht mit Erythramie ihren Grund in dem hohen Nukleinstoffwechsel hat, der aus dem raschen Zugrundegehen der Kerne der überflüssigen Erythrocyten und Granulocyten sich ergibt.“

Wiederholt wurde das Auftreten von Gichtanfällen auch bei perniziöser Anämie unter dem Einfluß der Lebertherapie erwähnt (HERRICK und TYSON,

SCHNITKER und RICHTER, OPSAHL). Da durch das Leberprinzip die stärkste mögliche Regeneration, deren die Erythropoese überhaupt fähig ist, ausgelöst wird, ist eine vermehrte \bar{U} -Bildung zu erwarten und auch nachgewiesen worden (vgl. S. 945). Ferner wurden Gichtattacken während der Regeneration nach Blutverlusten beobachtet (OPSAHL), ebenso beim hämolytischen Ikterus, der bekanntlich mit einer hochgradig gesteigerten Erythropoese einhergeht (ULLMANN).

Bei Leukämie wurden auch wiederholt Gichtanfälle festgestellt, was nicht erstaunlich ist, wenn man bedenkt, daß die Blut- \bar{U} bei dieser Affektion höhere Werte erreichen kann als bei irgendeiner anderen Erkrankung.

In diesem Zusammenhang sei auch auf das Zusammentreffen von Gicht und Akromegalie hingewiesen. Bei dieser endokrinen Störung ist eine Vermehrung der \bar{U} -Bildung schon wiederholt bestätigt worden.

Es besteht somit kein Zweifel, daß eine gesteigerte \bar{U} -Bildung das Auftreten von Gichtanfällen begünstigt. Bei den angeführten Beispielen tritt die Gicht gleichsam als Komplikation einer anderen Krankheit auf. Dieses Zusammentreffen ist indessen nicht obligat; ja es ist bei den erwähnten Affektionen nur in einem relativ kleinen Prozentsatz nachzuweisen. Man kommt somit nicht um die Annahme einer besonderen Disposition herum, welche die Entstehung der Gicht erst ermöglicht. ULLMANN untersuchte die \bar{U} -Konzentration im Blut und im Urin bei 2 Fällen von hämolytischem Ikterus, von denen der eine mit Gicht kompliziert war. Dieser Fall wies eine Blut- \bar{U} von 6,5 mg-% auf, während der andere, trotz der gesteigerten Regeneration nur 2,3 mg-% zeigte.

Die obenerwähnten Blutkrankheiten finden sich in ausgesprochener Form nur bei einer kleinen Zahl von Gichtpatienten. Wenn auch ein gewisser Grad von Plethora zum Typus des Gichtkranken gehört, so sind doch Fälle von *Plethora vera* bei Gicht nach unseren Erfahrungen nicht besonders häufig. Über die Ergebnisse der Retikulocytenzählungen bei Gichtkranken fehlen uns noch genügend Erfahrungen; solche Bestimmungen sind unseres Wissens andersorts bisher auch nicht ausgeführt worden. Jedenfalls kommen typische Gichtanfälle vor bei normalen Retikulocytenwerten. Damit würden auch die gegenüber der Norm unveränderten oder sogar verminderten Werte der endogenen \bar{U} bei der Gicht übereinstimmen.

3. Der Abbau der Harnsäure (Harnsäureschwund).

Wir haben in einem früheren Abschnitt die Gründe auseinandergesetzt, die gegen einen quantitativ in Betracht fallenden Abbau der \bar{U} beim Gesunden sprechen. Die geringen, beim Menschen nachweisbaren Allantoinmengen sind wahrscheinlich als Endprodukt einer nur rudimentären Urikolyse zu betrachten.

Wie verhält es sich in dieser Hinsicht bei der Gicht? FOLIN, BERGLUND und DERICK nehmen auf Grund der Purinbelastung an, daß bei der Mehrzahl der Gichtiker ein gesteigerter Abbau der \bar{U} vorliege. Dadurch würde das gegenüber der Norm zweifellos größere \bar{U} -Defizit dieser Kranken eine Erklärung finden. Die Hyperurikämie, sowie vor allem der Vergleich mit den Säugetieren, bei denen die Urikolyse tatsächlich nachgewiesen ist (LICHTWITZ und CZONITZER), sprechen aber eindeutig gegen eine derartige Interpretation.

FOLIN (2) u. Mitarb. stellen allerdings den gesteigerten \bar{U} -Abbau nicht ins Zentrum ihrer Gichttheorie; sie zitieren einen Fall mit auffallend hoher endogener \bar{U} , bei dem sie sogar eine verminderte \bar{U} -Zerstörung annehmen. Die Gicht würde sich demnach durch besonders große Schwankungen des Abbaues der endogenen \bar{U} auszeichnen, eine Hypothese, welche die Annahme einer quantitativ in Betracht fallenden \bar{U} -Zerstörung beim Gesunden voraussetzt. Nachdem aber diese letztere Auffassung bisher durch keinerlei zwingende Argumente gestützt

werden konnte und bei der Gicht keine neuen eindeutigen Beweisgründe für das Vorliegen eines \bar{U} -Abbaues erbracht worden sind, kommt diese Möglichkeit unseres Erachtens für die Erklärung der gichtischen Stoffwechselstörung nicht in Betracht.

4. Die Harnsäureausscheidung.

Die Unterscheidung von urotroper und enterotroper \bar{U} ist auch bei der Gicht von Bedeutung. Die Hyperurikämie hat zur Folge, daß die enterotrope \bar{U} , welche in der Norm schätzungsweise etwa 10—15% der urotropen ausmacht (LUCKE), nicht unerheblich ansteigt. Wenn die Ausscheidung durch die Nieren in keiner Weise gehemmt ist, so bewirkt eine z. B. durch gesteigerten Kernzerfall entstandene Hyperurikämie sowohl eine Zunahme der urotropen, als auch der enterotropen \bar{U} . Das Verhältnis der beiden kann normal bleiben. Wird aber durch irgendeinen Mechanismus die Ausscheidung durch die Nieren herabgesetzt und steigt deswegen die \bar{U} im Blut an, so nimmt die enterotrope \bar{U} unverhältnismäßig stark zu und kann nach der Schätzung von LUCKE Werte erreichen, welche denen der urotropen kaum nachstehen (200—400 mg). LUCKE führt die Tatsache, daß bei der \bar{U} ämie die \bar{U} im Blut den Wert von etwa 15 mg-% nicht übersteigt, auch wenn der Reststickstoff noch weiter zunimmt, auf diese stark vermehrte Ausscheidung in den Magendarmkanal zurück (6—8 mg-% \bar{U} im Duodenssaft des \bar{U} ämischen gegenüber 0,8—2,7 mg-% in der Norm).

Bei der Gicht liegen die Verhältnisse weniger klar. Direkte Bestimmungen der \bar{U} -Ausscheidung in den Darm wurden unseres Wissens bisher nicht ausgeführt. Bei der Hyperurikämie der Gicht ist eine Vermehrung der enterotropen \bar{U} wahrscheinlich. Möglicherweise erklärt sich dadurch zum Teil das hohe \bar{U} -Defizit bei Purinbelastung.

Wenn wir vorerst die Ausscheidung *in 24 Stunden* berücksichtigen, so finden wir in der Literatur die Auffassung vertreten, daß die *endogene \bar{U}* bei der Gicht im allgemeinen *vermindert* sei. BRUGSCH und SCHITTENHELM konnten bei ihren Gichtpatienten unternormale Werte (maximal 0,3 g pro Tag) in 43%, Werte an der unteren Grenze der Norm (0,3—0,4 g pro Tag) in 36% und solche an der oberen Grenze (0,4—0,6 g pro Tag) in 20% der Fälle feststellen. Übernormale Werte waren nie nachzuweisen. PRATT (2) fand bei 20 Gichtkranken einen Durchschnittswert der endogenen \bar{U} von 250 mg pro Tag, gegenüber einem solchen von 390 mg bei 20 gesunden Versuchspersonen. Auch wir konnten in einer Reihe von Fällen, die über längere Zeit beobachtet wurden, bei purinarter Kost \bar{U} -Werte im Urin feststellen, die etwas unter dem Durchschnitt lagen (200 bis 300 mg). Es besteht jedoch auch nach unserer Erfahrung kein Zweifel, daß die Verminderung der endogenen \bar{U} kein obligates Symptom der Gicht darstellt, sondern daß zahlreiche sichere Gichtfälle auch bei längerer Beobachtung mit einer normalen \bar{U} -Ausscheidung einhergehen. (Durchschnitt von 500 mg pro Tag und mehr.) Es scheint, daß dabei die Dauer der Krankheit von Bedeutung ist, indem frische Fälle und besonders relativ junge Leute höhere Werte zeigen als Fälle, bei denen der Beginn des Leidens eine Reihe von Jahren oder Jahrzehnten zurückliegt.

Allgemein bestätigt wurde die von PFEIFFER, WEINTRAUD, MAGNUS-LEVY und HIS gefundene *Steigerung der endogenen \bar{U} während des akuten Gichtanfalls, bzw. nach demselben*. Die Steigerung kann beträchtliche Ausmaße erreichen. In einem unserer Fälle betrug die Ausscheidung bis 1350 mg pro Tag, bei einem Durchschnittswert der endogenen \bar{U} von 500 mg. Im subakuten und chronischen Stadium ist der Anstieg entsprechend der geringeren Akuität der Schmerzattacken in der Regel weniger ausgesprochen. Die Feststellung von MAGNUS-LEVY (2), daß auch bei der chronischen Gicht jeder neue Schub mit

einer Steigerung der endogenen \bar{U} -Ausscheidung einhergeht, hat sich weitgehend bestätigt¹. Die Steigerung tritt häufig schon 1 Tag nach Beginn des Anfalls auf, kann jedoch erst nach 4 Tagen und mehr ihr Maximum erreichen. His hat zum erstenmal darauf hingewiesen, daß diesem Anstieg der \bar{U} -Ausscheidung eine Senkung, ein „anakritisches Depressionsstadium“, vorausgeht.

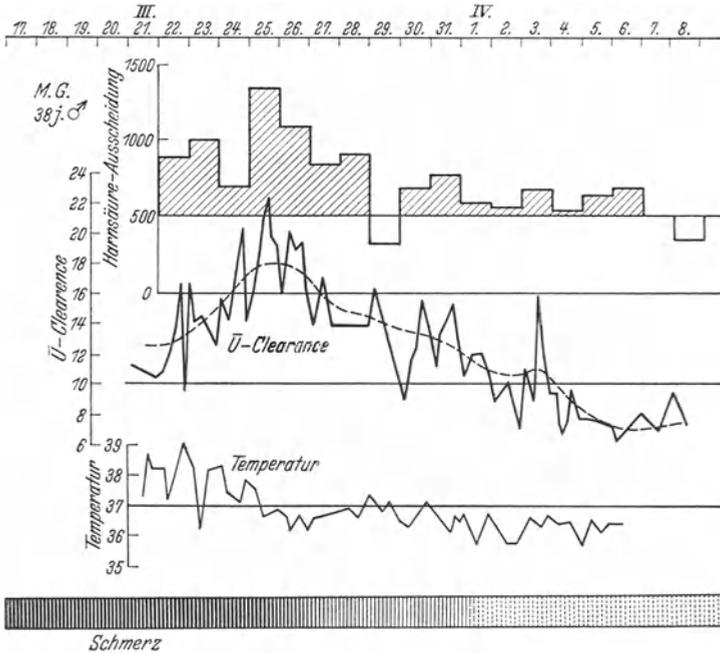


Abb. 38. M. G., 31 Jahre. Das Verhalten der \bar{U} -Clearance, sowie der endogenen \bar{U} während eines akuten Gichtanfalles. Die durchschnittlichen Clearancewerte sind punktiert angegeben, der den Durchschnitt im Intervall übersteigende Teil der endogenen \bar{U} ist schraffiert. Periode mit starken Gelenkschmerzen dunkel, schmerzfreie Periode hell. (Eigene Beobachtung.)

In der Regel ist dasselbe weniger deutlich ausgeprägt als die sog. „ \bar{U} -Flut“, welche den Anfall begleitet oder ihm folgt.

In den meisten Fällen macht sich die vermehrte \bar{U} -Ausscheidung in einer Senkung des \bar{U} -Spiegels im Blut bemerkbar. Diese Abnahme des \bar{U} -Gehalts im Plasma genügt jedoch bei weitem nicht, um die nach dem Anfall zusätzlich ausgeschiedene \bar{U} -Menge zu erklären. In dem in Abb. 38 dargestellten Fall wurden pro die nebenstehende Urin- und Blutwerte festgestellt.

	im Urin	im Blut
	mg	mg-%
22. 3.	787	7,9
23. 3.	979	5,5
24. 3.	687	5,4
25. 3.	1347	5,1
26. 3.	1088	4,5
27. 3.	841	5,0
28. 3.	907	(4,2 am 31. 3.)

Nach dem 28. 3. bewegen sich die Ausscheidungswerte zwischen 599 und 783 mg pro Tag, meist unter 700 mg. Nehmen wir als Mittel nach dem Anfall 700 mg, was eher zu hoch als zu tief gegriffen ist, so läßt sich

während der Periode vom 22.-28. 3. eine zusätzliche U-Ausscheidung von 1748 mg berechnen. Gleichzeitig sinkt der \bar{U} -Gehalt des Serums von 7,9 mg-% auf minimal 4,2 mg-% (am 31. 3., nachher wieder leichter Anstieg). Nehmen wir bei dem 76 kg schweren Mann eine Gesamtblutmenge von 6 Liter an, so würde dieser

¹ In dem in Abb. 40 dargestellten, von uns beobachteten Fall kommt diese Parallelität deutlich zum Ausdruck.

Senkung des \bar{U} -Spiegels eine Abnahme von 220 mg im Gesamtblut entsprechen. Die tatsächliche Steigerung der \bar{U} -Ausfuhr beträgt jedoch etwa das 8fache.

Es muß daher eine vermehrte Ausschwemmung der \bar{U} aus dem Gewebe angenommen werden, eine Tatsache, die ihrerseits eine vermehrte \bar{U} -Retention vor dem Anfall voraussetzt. Das Depressionsstadium stellt den meßbaren Ausdruck dieser Retention dar. Wir werden auf die Theorie der Gewebefesthaltung, der Uratohistochie, noch zurückkommen.

Neben der Bestimmung der endogenen \bar{U} wurde vor allem versucht, durch *Messung der Konzentrationsleistung der Niere* die für die Gicht typische Hyperurikämie zu erklären. Beim Gesunden wird die \bar{U} durch die Nieren etwa um das 15- bis 30fache konzentriert. Nach THANNHAUSER (3) soll die Gicht gerade dadurch charakterisiert sein, daß bei ihr die Konzentrationsfähigkeit der Nieren für \bar{U} elektiv geschädigt ist. Eine Konzentration um das 3- bis 15fache wird als Regel angegeben, was einem maximalen \bar{U} -Gehalt im Urin von etwa 50 mg-% entspricht.

Diese Feststellungen THANNHAUSERs konnten wir in 7 genau untersuchten Fällen nicht bestätigen, trotzdem

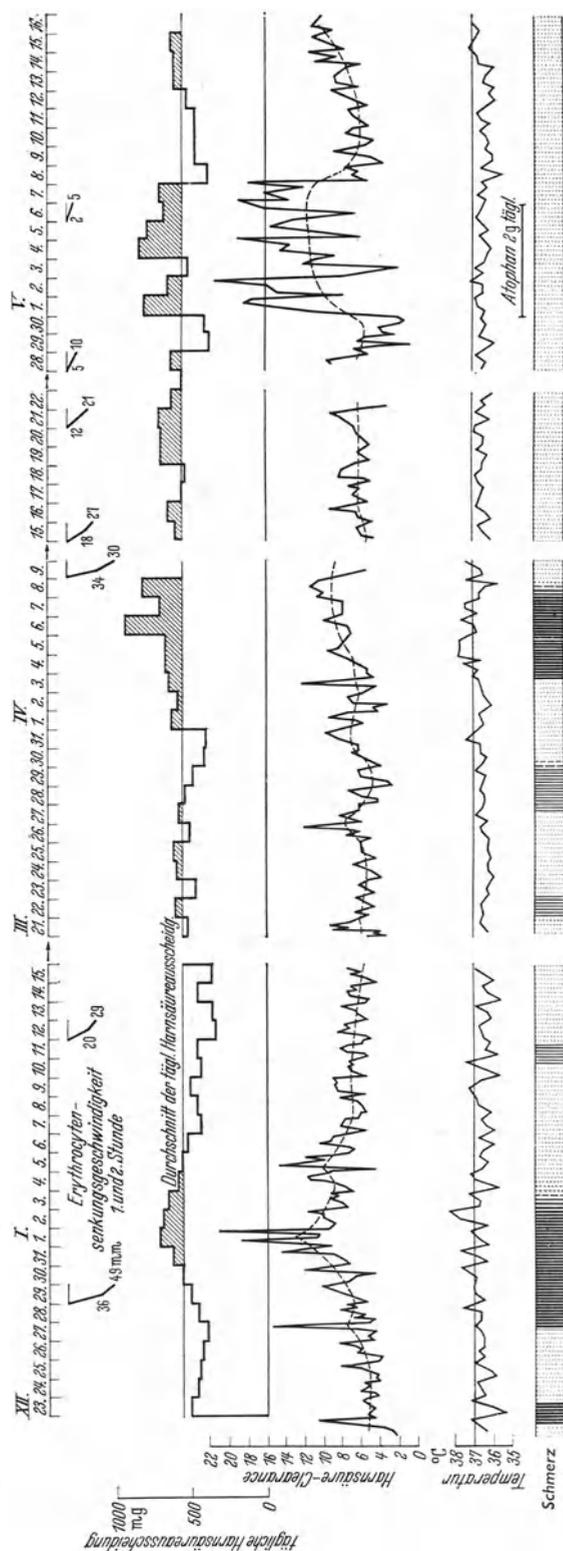


Abb. 39. M. L., 53 Jahre. Das Verhalten der \bar{U} -Clearance, sowie der endogenen \bar{U} bei einem 5½ Monate dauernden polyartikulären Gichtanfall. Ausschnitte aus einer längeren Beobachtungsperiode. Parallelität zwischen klinischen Symptomen (Gichtschmerzen) und \bar{U} -Ausscheidung. Wirkung des Atophans. Die durchschnittlichen Clearancewerte sind punktiert angegeben, der den Durchschnitt im Intervall übersteigende Teil der endogenen \bar{U} ist schraffiert. Periode mit heftigen Gelenkschmerzen schwarz, schmerzfreie Periode hell. (Eigene Beobachtung.)

während Perioden von mehreren Wochen bis zu 6 Monaten jede einzelne Urinportion gesondert auf ihren \bar{U} -Gehalt untersucht wurde. Dabei zeigte sich, daß die maximale \bar{U} -Konzentration in allen 7 Fällen über 80 mg-% lag, meist sogar über 100 mg-%, und daß der Quotient Blut- \bar{U} : Urin- \bar{U} in den meisten Fällen zeitweise 1:30 erreichte. Die stärkste Konzentration wurde in der Regel nach dem Anfall oder nach Purinbelastung erreicht; aber auch sonst fanden wir bei längerer Beobachtung meist wiederholt hohe Werte.

Mit dem erwähnten Quotienten wird die Größe der Diurese nicht berührt. Daraus erklären sich vielleicht zum Teil Differenzen in den Untersuchungsergebnissen. Die Bestimmung der Clearance erlaubt dagegen, sowohl die Blut- \bar{U} als auch die Diurese zu berücksichtigen. \bar{U} -Clearancebestimmungen bei Gichtkranken sind von BRØCHNER-MORTENSEN, von COOMBS u. Mitarb. sowie von uns selbst durchgeführt worden (vgl. S. 967 ff.).

Die Resultate des erstgenannten Autors sind in Abb. 44, diejenigen von COOMBS in Tabelle 9 zusammengestellt. BRØCHNER-MORTENSEN (1) fand mit seiner Methode Normalwerte der \bar{U} -Clearance von 6,9—7,1 ccm pro Minute (je nachdem die Diurese mehr oder weniger als 1 ccm pro Minute beträgt). Von 20 Gichtpatienten zeigten 13 Clearancewerte, die 80% des Normalwertes überstiegen. Bei 7 Fällen wurden sogar übernormale Werte festgestellt (104—142% der Norm). COOMBS u. Mitarb. kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Mit der von diesen Forschern gehandhabten Methode beträgt der durchschnittliche Normalwert der \bar{U} -Clearance etwa 10 ccm pro Minute, mit einer Streuung von 7,8 bis 15,9 ccm (vgl. S. 948). Wie aus der Tabelle 9 hervorgeht, zeigen von den untersuchten 22 Gichtfällen 13 Werte von 7 ccm pro Minute und darüber, können also noch zum Normalbereich gezählt werden, wenn sie sich auch an der *unteren Grenze* der Norm bewegen.

Ein Vergleich der \bar{U} - mit der Inulin-clearance zeigt, daß bei Schädigung der Nierenfunktion durchaus keine Parallelität zwischen den verschiedenen Clearancewerten besteht und daß die \bar{U} -Clearance sogar noch Normalwerte aufweisen kann, wenn die Inulin-clearance bereits auf $\frac{1}{10}$ der Norm reduziert ist.

COOMBS teilt auch die Clearancewerte einer chronischen Nephritis mit, welche dasselbe Verhalten zeigen, wie es bei Gicht mit Niereninsuffizienz gefunden wird: Inulin-clearance 8,5 ccm pro Minute bei einer \bar{U} -Clearance von 7,5 ccm pro Minute, also ebenfalls eine noch zum Normalbereich zu zählende \bar{U} -Clearance bei einer hochgradig verminderten Glomerulusfiltration (Inulin-clearance). Diese Feststellung steht in striktem Gegensatz zu der von THANNHAUSER geäußerten Vermutung, daß bei der Gicht die Funktion der \bar{U} -Ausscheidung vor anderen Nierenfunktionen geschädigt sei.

Die sehr sorgfältigen Untersuchungen von BRØCHNER-MORTENSEN, sowie von COOMBS u. Mitarb. vermitteln uns einen *Querschnitt* der \bar{U} -Ausscheidungsverhältnisse bei der Gicht. Für das Verständnis der Pathogenese dieser Krankheit sind jedoch die *Schwankungen der \bar{U} -Clearance* während der akuten Gichtanfälle, sowie im Intervall von größter Bedeutung. Wir haben daher die \bar{U} -Clearance bei mehreren Gichtpatienten fortlaufend über eine längere Zeitperiode bestimmt. Ein Teil der Ergebnisse ist in den Abb. 38—40 graphisch dargestellt. Als durchschnittlichen Normalwert der \bar{U} -Clearance fanden wir mit unserer Methode 9,3 ccm (Mittel von 90 Bestimmungen). Die Tagesschwankungen sind auch nach unseren Untersuchungen ziemlich beträchtlich. Die Maxima können beim Nichtgichtiker bei purinfreier Kost das dreifache und mehr der Minimalwerte ausmachen (vgl. BRØCHNER-MORTENSEN Abb. 35). Trotz

dieser, normalerweise vorkommenden, nicht unerheblichen Variationsbreite ist eine Zunahme der \bar{U} -Clearance während und nach den akuten Gichtanfällen unverkennbar. Aus den Abb. 38—40 geht deutlich hervor, wie die Clearancewerte entsprechend den Schwankungen der endogenen \bar{U} zu- und wieder abnehmen. Die Ansicht THANNHAUSERS (3), daß die während der Gichtanfälle nachweisbare „Harnsäureflut“ durch eine Vermehrung der Diurese und nicht durch Zunahme der Konzentrationsleistung der Nieren erzeugt werde, ist damit widerlegt. Der Gichtkranke erreicht während und nach dem Anfall Clearancewerte, die den Werten des Gesunden in keiner Weise nachstehen.

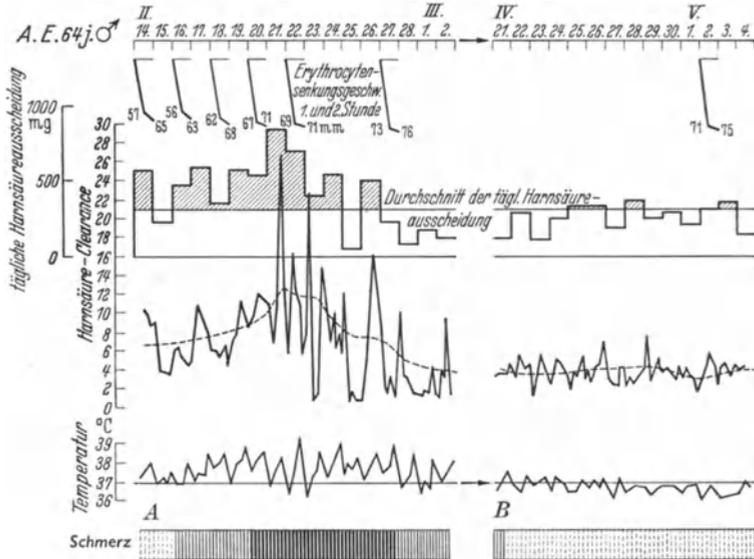


Abb. 40. A. E., 64 Jahre. Das Verhalten der \bar{U} -Clearance, sowie der endogenen \bar{U} bei chronischer, polyartikulärer Gicht. A während einer Periode heftiger Gelenkschmerzen. B während einer relativ schmerzfreien Periode. Die durchschnittlichen Clearancewerte sind punktiert angegeben, der den Durchschnitt im Intervall übersteigende Teil der endogenen \bar{U} schraffiert. Periode mit heftigen Gelenkschmerzen dunkel, schmerzfreie Periode hell. (Eigene Beobachtung.)

Wie im Anfall des akut rezidivierenden Stadiums, so finden sich auch während der *Exacerbationen der chronischen Gicht* — entsprechend der Steigerung der endogenen \bar{U} — im allgemeinen deutlich erhöhte Clearancewerte. In den Kurven der Abb. 40 kommt dieses Verhalten klar zum Ausdruck.

5. Purinbelastungen.

Die Beurteilung der Ergebnisse der Purinbelastungen bei Gichtkranken setzt die Kenntnis der entsprechenden Verhältnisse beim Gesunden voraus. Die ersten Belastungsversuche wurden 1895 von WEINTRAUD und 1896 von UMBER (3) ausgeführt. Diese Autoren verabreichten kernreiche Organe, vor allem Thymus, Pankreas usw. und stellten eine erheblich geringere Mehrausscheidung von \bar{U} im Urin fest als nach dem Puringehalt der eingenommenen Belastungskost hätte erwartet werden können. MINKOWSKI verabreichte 1898 erstmals reines Purin in Form von Hypoxanthin und konnte von 3 g, die per os verabfolgt wurden, 49% als \bar{U} im Urin wiederfinden. BURIAN und SCHUR (1900—1906), welche zuerst für eine klare Trennung der endogenen von der exogenen \bar{U} eintraten, konnten in guter Übereinstimmung mit MINKOWSKI nach peroraler Ver-

abreichung von 1,6 g. Hypoxanthin 46% als zusätzliche \bar{U} im Urin nachweisen. Auf Grund zahlreicher Versuche kamen die genannten Autoren zum Schluß, daß durchschnittlich 50% der zugeführten Purine im Harn als \bar{U} wieder zu finden seien. FRANK und SCHITTENHELM verabreichten 3 gesunden Versuchspersonen Thymus-Nucleinsäure und es gelang ihnen, 5 bzw. 10 bzw. 41% als \bar{U} im Urin wieder zu gewinnen. DOHRN konnte in einem entsprechenden Versuch 11% im Urin wieder nachweisen. ROTHER fand, ebenfalls beim Gesunden, nach Verabreichung von Hefe-Nucleinsäure 12 bzw. 30% als \bar{U} im Harn wieder. Nachdem SIVEN gezeigt hatte, daß das *Bact. coli* erhebliche Mengen

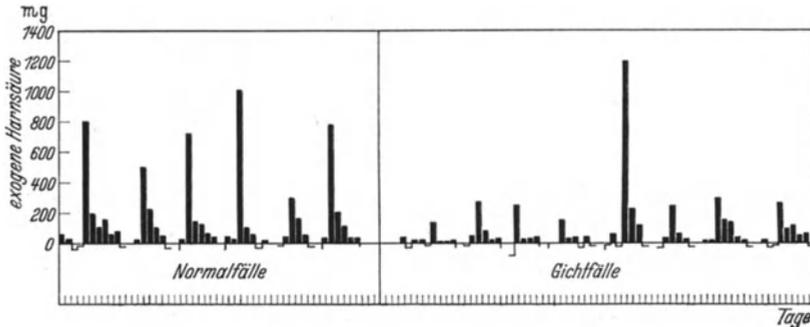


Abb. 41. Intravenöse \bar{U} -Belastung. Der 0-Punkt entspricht dem individuellen Durchschnitt der endogenen \bar{U} . In allen Fällen wird der größte Teil der zugeführten \bar{U} (20 mg/kg Körpergewicht) am ersten Tag (Tag der Infusion, hohe Säule) ausgeschieden. Bei der Mehrzahl der Gichtfälle ist die Ausscheidung der exogenen \bar{U} gegenüber der Norm herabgesetzt. (Nach FOLIN, BERGLUND und DERICK.)

von Purin zerstören kann, eine Beobachtung, die von THANNHAUSER und DORFMUELLER bestätigt worden ist, mußte die quantitative Auswertung dieser peroralen Belastungsversuche fragwürdig erscheinen, da das Ausmaß der Resorption auch bei Bestimmung der \bar{U} im Stuhl sich nicht beurteilen läßt.

Es wurde daher versucht, durch parenterale Verabreichung von \bar{U} bzw. Purin einen besseren Einblick in den intermediären Stoffwechsel dieser Substanzen zu erhalten. Von den Untersuchungen mit subcutaner Applikation sei der Selbstversuch WIECHOWSKIS erwähnt, der sich 990 bzw. 440 mg \bar{U} injizierte und 82 bzw. 61% im Urin wieder gewann. Die subcutane Verabreichung wurde wegen der unangenehmen Nebenerscheinungen jedoch bald verlassen und es bedeutete einen wesentlichen Fortschritt, als UMBER 1910 die intravenösen Belastungsproben inaugurierte. Aus seinen Versuchen an 2 Gesunden, welche 80 bzw. 95% der zugeführten \bar{U} -Menge im Urin zusätzlich ausschieden, zogen UMBER und RETZLAFF den Schluß, daß beim Normalen die \bar{U} nicht zerstört werde. UMBER und RETZLAFF injizierten 500 mg \bar{U} , welche mit 1 g Piperazin in 30 ccm Wasser gelöst wurden. Die Verwendung von Piperazin erwies sich jedoch als ungeeignet für Belastungsversuche, da diese Substanz die \bar{U} -Ausscheidung in ausgesprochenem Maße erhöht, weswegen sie sogar eine Zeitlang in den Ruf eines Gichtheilmittels gelangte. Dank dem Piperazin wurden mit der von UMBER angegebenen Methode wiederholt \bar{U} -Mengen im Urin gefunden, die mehr als 100% der dem Körper zugeführten \bar{U} ausmachten (DOHRN). BUERGER konnte in der SCHITTENHELMschen Klinik durch Vergleich der \bar{U} -Ausscheidung nach intravenöser Zufuhr mit und ohne Verwendung von Piperazin feststellen, daß ohne dieses Diuretikum nur etwa die halbe \bar{U} -Menge im Urin wieder erscheint.

GUZDENT (4) fand bei 2 Gesunden nach Injektion von 1 g Mononatriumurat 100 bzw. 80,6% als zusätzliche \bar{U} im Urin.

Eingehende und methodisch einwandfreie Purinbelastungsversuche sind von FOLIN, BERGLUND und DERICK ausgeführt worden. Ihre Ergebnisse seien in nachstehenden Tabellen mitgeteilt (vgl. auch Abb. 41):

Tabelle 6. Ausscheidung exogener \bar{U} beim Gesunden. (Intravenöse Injektion von 1,3—2 g \bar{U} als Lithiumurat.) (Nach FOLIN, BERGLUND und DERICK.)

Fall	Alter Jahre	Ausscheidung in % der injizierten Menge		
		bei eiweiß- armer Diät	bei eiweiß- reicher Diät	bei zusätz- licher Gabe von 15 g Harnstoff
1	36	53		
2	29	54		
3	26	91	74—86	101
4	29	28		
5	25	65	72	
6	25	65,5	87	63

Tabelle 7. Ausscheidung exogener \bar{U} bei Gichtkranken. (Intravenöse Injektion von 1,0—1,8 g \bar{U} als Lithiumurat.)

Fall	Alter Jahre	Ausscheidung in % der injizierten Menge
1	38	15
1	38	32
2	48	21
3	53	17
4	70	37,5
5	68	40,9
6	41	28
7	52	0
		(kurz vorher Atophanthherapie)
8	29	93,5
9	56	0

Bei sämtlichen Gesunden, mit Ausnahme von Fall 4 (Tabelle 6), konnten über 50% des zugeführten Urates im Urin wieder gewonnen werden. Bei Fall 4 mit dem auffallend niedrigen Wert von 28% soll es sich um einen vollkommen gesunden Mann gehandelt haben. Die Ausscheidung der exogenen \bar{U} war am Tage der Injektion weitaus am stärksten und hielt in der Regel noch 2—4 weitere Tage an. Alle Versuchspersonen erhielten vor und während des Versuches mindestens 3 Tage lang purinfreie Diät.

Bei der Gicht ist die Ausscheidung der exogenen \bar{U} in der Mehrzahl der Fälle gegenüber der Norm deutlich herabgesetzt. Während beim Gesunden in der Regel über 50% der intravenös zugeführten \bar{U} im Urin (zusätzlich zur endogenen \bar{U}) wieder erscheint, ist dies beim Gichtkranken die Ausnahme. Ein einziger von 9 Gichtikern schied über 50% aus, ein einziger von 7 Gesunden unter 50%. Wir selbst haben ganz entsprechende Erfahrungen gemacht, womit auch zahlreiche frühere Untersuchungen übereinstimmen. Eine Reihe von Autoren heben hervor, daß die Ausscheidung der exogenen \bar{U} *verschleppt* sei. Aus den Versuchen von FOLIN geht dies nicht hervor; es ist indessen die Möglichkeit durchaus zuzugeben, daß die infundierte \bar{U} noch während mehrerer Tagen ausgeschieden wird, in Mengen, welche aber in Anbetracht der Schwankungen der endogenen \bar{U} nicht mit Sicherheit erfaßt werden können.

Auf die Deutung des \bar{U} -Schwundes, der in diesen Belastungsversuchen festgestellt wird, sind wir in einem früheren Abschnitt eingegangen. Wir haben dort u. a. auf die Mitteilung von LICHTWITZ und CZONITZER hingewiesen, die gerade auf Grund der FOLINSCHEN Ergebnisse zeigten, daß die Annahme eines endogenen \bar{U} -Abbaues nicht notwendig, ja sogar in hohem Grade unwahrscheinlich ist. Das besonders ausgeprägte \bar{U} -Defizit des Gichtkranken läßt sich vielleicht dadurch erklären, daß die zugeführte \bar{U} sich zu einem bereits erhöhten \bar{U} -Spiegel im Blut addiert, wodurch eine gegenüber der Norm erheblich gesteigerte Ausscheidung in den Magen-Darmkanal zustande kommt. BRØCHNER-MORTENSEN hat die \bar{U} -Clearance bei Purinbelastung untersucht und dabei festgestellt, daß dieselbe zwar auch beim Gichtkranken Werte erreichen kann, die vom Gesunden nicht übertroffen werden, daß aber im allgemeinen die Werte bei Gichtkranken etwas weniger stark ansteigen als bei Normalen (Abb. 42 u. 43).

Wir haben bei mehreren Gichtpatienten wiederholt Purinbelastungen, sowohl mit intravenös verabreichter \bar{U} (1—1,5 g), als auch mit 250—400 g Kalbsbries (Thymus), durchgeführt. Diese Untersuchungen konnten die Ergebnisse FOLINS nur bestätigen, so daß wir auf ihre Wiedergabe verzichten. Die \bar{U} -Konzentration

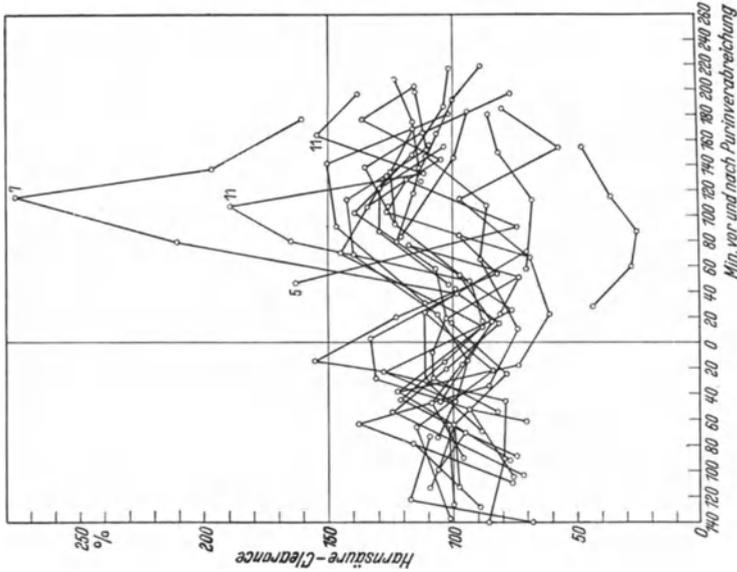


Abb. 43. Die U-Clearance bei Purinbelastung, Gichtfälle. Verabreichung von 0,5 g \bar{U} intravenös bzw. 250 g Kalbsthymus per os. Die Werte sind in Prozenten der durchschnittlichen individuellen \bar{U} -Clearance dargestellt. Bei der Mehrzahl der Gichtkranken ist die Zunahme der Clearance geringer als beim Normalen (Abb. 42) oder ganz fehlend. (Nach BRÖCHNER-MORTENSEN.)

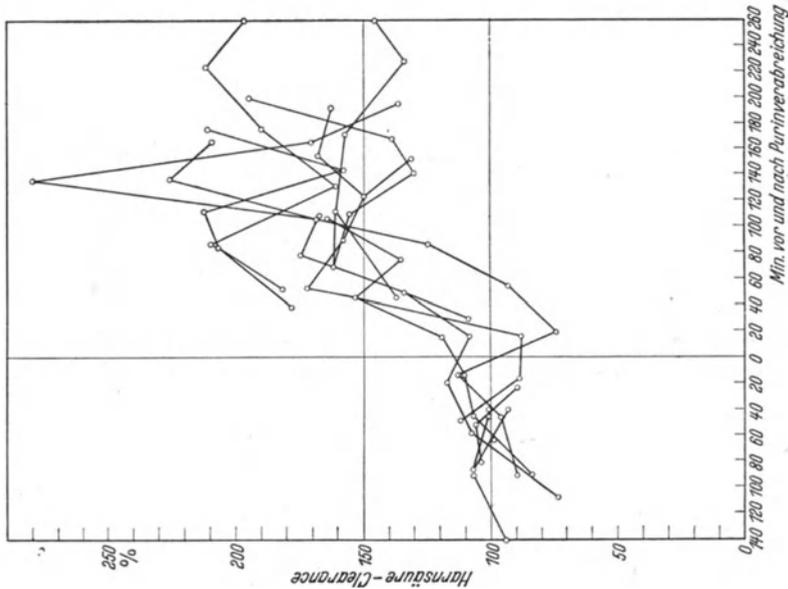


Abb. 42. Die U-Clearance bei Purinbelastung, Normalfälle. Verabreichung von 0,5 g \bar{U} intravenös oder 250 g Kalbsthymus per os. Die Werte sind in Prozenten der durchschnittlichen individuellen \bar{U} -Clearance bei purinfreier Kost dargestellt. (Nach BRÖCHNER-MORTENSEN.)

im Urin zeigte nach diesen Belastungen Werte bis über 100 mg.%, die nur noch durch die spontane \bar{U} -Flut während des Anfalls übertroffen wurden. Gichtanfälle wurden durch die Purinzufuhr, trotz vorübergehendem Anstieg der Blut- \bar{U} (z. B. von 5,2 auf 7 mg.%) in keinem Falle ausgelöst; nur einmal klagte Patient am folgenden Tag über *leichte* Gelenkschmerzen.

6. Die Harnsäure im Gewebe.

Die \bar{U} diffundiert leicht durch die Capillarmembran in die interstitielle Flüssigkeit. In den Transsudaten, Exsudaten und der interstitiellen Flüssigkeit wurden ungefähr dieselben Konzentrationen festgestellt wie im Serum (MYERS und FINE, CHAUFFARD, BRODIN und GRIGAUT). Wird \bar{U} intravenös injiziert, so stellt sich sehr rasch ein Gleichgewicht zwischen Blut und interstitieller Gewebsflüssigkeit ein.

Blut und interstitielle Flüssigkeit werden nach dem Vorschlag amerikanischer Autoren unter dem Begriff der „extracellulären Flüssigkeit“ zusammengefaßt. Dieselbe beträgt nach PETERS schätzungsweise etwa 20% des Körpergewichts, während die intracelluläre Flüssigkeit etwa 50% desselben ausmacht. Verfolgen wir nun den Einfluß der intravenösen Injektion von \bar{U} auf den \bar{U} -Spiegel im Blut an Hand der Fälle, die in der Arbeit von FOLIN, BERGLUND und DERICK beschrieben sind, so können wir folgendes feststellen: Beispiel: Ein 26jähriger gesunder Mann von 62 kg Körpergewicht erhält 1,35 g \bar{U} infundiert. Die extracelluläre Flüssigkeit dieses Falles ist auf 14 $\frac{1}{2}$ Liter zu schätzen. Unter der Annahme, daß die hinzugefügte \bar{U} sich im Blut und in der interstitiellen Flüssigkeit gleichmäßig verteilt, muß die \bar{U} -Konzentration um $1,35:14\frac{1}{2} = 0,093 \text{ g/L} = 9,3 \text{ mg-\%}$ zunehmen. Vor der Infusion betrug sie 5 mg-%; auf Grund unserer Berechnung sollte sie daher auf 14,3 mg-% ansteigen. In Wirklichkeit wurde 15 Minuten nach Beginn der 5 Minuten lang dauernden Infusion eine Blut- \bar{U} -Konzentration von 12,8 mg-% festgestellt, $\frac{1}{2}$ Stunde später eine solche von 11,6 mg-%, da sich innerhalb dieser Zeit bereits die Ausscheidung durch die Nieren bemerkbar machte. In einem andern Fall wurde auf dieselbe Weise eine \bar{U} -Konzentration von 16,2 mg-% berechnet und in Wirklichkeit eine solche von 18,2 mg-% nachgewiesen. (17 Min. nach der 5 Min. lang dauernden Infusion). Dieselbe Übereinstimmung zwischen errechneten und tatsächlich festgestellten Werten des Blut- \bar{U} -Spiegels findet sich auch in den von FOLIN mitgeteilten Versuchen an Gichtpatienten. Beispiel: 41jähriger Patient von 98 kg Körpergewicht erhält 1,0 g \bar{U} infundiert. Die extracelluläre Flüssigkeit macht schätzungsweise 20 Liter aus. Die \bar{U} -Konzentration müßte um $1,0:20 = 0,05 \text{ g/Liter} = 5 \text{ mg-\%}$ zunehmen; da die \bar{U} -Konzentration vor der Infusion 7,4 mg-% betrug, sollte sie nach derselben auf 12,4 mg-% angestiegen sein. In Wirklichkeit konnte 13 Minuten nach der 3 Minuten lang dauernden Infusion ein Wert von 12,9 mg-% bestimmt werden, der 50 Minuten nach der Infusion noch 10,9 mg-% betrug.

Es ergibt sich aus diesen Feststellungen, daß die zugeführte \bar{U} rasch aus dem Blut in die interstitielle Flüssigkeit übertritt, daß sie aber, wenn überhaupt, nur langsam und in unbedeutenden Mengen, in die Zellen eindringt. Die Zellmembran scheint, im Gegensatz zur Capillarwand, für die \bar{U} nur schwer durchgängig zu sein. THEIS und BENEDICT konnten nach Zusatz von \bar{U} zu Blut in vitro bei 20 Versuchen 16mal kein Eindringen der \bar{U} in die Blutzellen feststellen.

Ein gewisser Grad von Permeabilität der Zellmembran für \bar{U} muß allerdings von vorneherein postuliert werden, da ja die \bar{U} das Endprodukt des Zellkernstoffwechsels darstellt und als solches aus der Zelle ausgeschieden werden muß. Die roten Blutkörperchen enthalten meistens \bar{U} in geringerer Konzentration als das Plasma; das Verhältnis ist indessen nicht konstant (THEIS und BENEDICT). Es ist sehr wohl möglich, daß die Körperzellen ganz allgemein die \bar{U} in niedrigerer Konzentration enthalten als das Blut und die interstitielle Flüssigkeit. Die direkte Bestimmung der \bar{U} in Organen, die bei Autopsien gewonnen wurden, ergab, wohl infolge postmortaler Veränderungen, keine einheitlichen Resultate.

Die Hauptvertreter der Hypothese, daß die Gicht durch eine besondere Fähigkeit, die \bar{U} im Gewebe zurückzuhalten, ausgezeichnet sei, sind UMBER (6) und GUDZENT (4), welche die Bezeichnung der „histiogenen Retention“ bzw. des Urathaltungsbestrebens, der „Uratohistechie“ geprägt haben. GUDZENT, dem wir grundlegende Untersuchungen über die Löslichkeit der \bar{U} verdanken, kam zum Schluß, daß die Löslichkeitsgrenze bei der Gicht praktisch nie überschritten werde, unter der Voraussetzung, daß im Gewebe dieselbe \bar{U} -Konzentration herrsche wie im Blut. Die Löslichkeitsgrenze der \bar{U} in 0,9% NaCl bei 37° schwankt nach GUDZENT zwischen 13 und 130 mg-%. Unter 13 mg-% ist die Lösung stabil, über dieser Konzentration kann es leicht zum Ausfallen der \bar{U} kommen. Da Serumwerte über 13 mg-% bei der Gicht nur ausnahmsweise vorkommen und Gichtfälle nicht ganz selten sogar normale \bar{U} -Werte zeigen, hält GUDZENT für das Zustandekommen der Gichtablagerungen die Annahme einer besonderen Fähigkeit der Gewebe, \bar{U} zurückzuhalten und dadurch zu konzentrieren, für unerläßlich. Er zitiert eine Beobachtung von BASS, der im Gelenkpunktat eines Gichtikers eine etwa doppelt so hohe \bar{U} -Konzentration festgestellt hatte, als im Blut.

Dieser Auffassung ist entgegenzuhalten, daß die Löslichkeitsgrenze von 13 mg-%, die übrigens nicht ohne Widerspruch geblieben ist, nur für eine Temperatur von 37° gilt. Es besteht jedoch kein Zweifel, daß die gichtischen Ablagerungen gerade *die* Körperteile bevorzugen, welche der Abkühlung in besonderem Maße ausgesetzt sind: Ohrmuscheln und distale Gelenke. An diesen Stellen können Temperaturen vorkommen, bei denen die Löslichkeitsgrenze wesentlich tiefer liegt. Was Gichtfälle ohne Hyperurikämie anbetrifft, so hat GUDZENT selbst darauf hingewiesen, daß dieselben bei längerer Beobachtung meist doch deutlich erhöhte Werte der \bar{U} zeigen. Auch die Beobachtung von BASS steht in striktem Gegensatz zu den Untersuchungen FOLINS, der bei einem Gichtpatienten vor der \bar{U} -Belastung im Blut einen \bar{U} -Wert von 8,6 mg-%, im Gelenkpunktat einen solchen von 8,9 mg-% fand, während er nach der Belastung einen \bar{U} -Spiegel von 14,3—16,0 mg-% im Serum und von 14,8 mg-% im Gelenkpunktat nachwies. Bei einem zweiten Gichtfall betrug die \bar{U} -Konzentration im Serum 7,3 mg-%, im Gelenkpunktat 8,3 mg-%. Diese Zahlen zeigen, daß der \bar{U} -Spiegel der Synovialflüssigkeit demjenigen des Blutes weitgehend parallel geht.

Auch die Untersuchungen von BECKMANN sind unseres Erachtens nicht entscheidend für die Uratohistechie. Dieser Autor fand bei einem Gichtiker mit Schrumpfniere während des Anfalls eine höhere \bar{U} -Konzentration in der Ödemflüssigkeit (8 mg-%) als im Serum (5 mg-%). Ähnliche Unterschiede konnte er jedoch auch bei einer Reihe von Ödempatienten ohne Gicht nachweisen. Außerdem stellte er nicht nur für die \bar{U} , sondern auch für Zucker und, wie allgemein bekannt ist, für das Kochsalz, etwas höhere Konzentrationen in der Ödemflüssigkeit fest als im Blut. — Wir kommen daher zum Schluß, daß die Uratohistechie bei der Gicht bisher nicht erwiesen ist und daß ein direkter Zusammenhang zwischen der für die Gicht typischen Hyperurikämie und den Uratablagerungen als sehr viel wahrscheinlicher betrachtet werden muß. Damit stimmt auch die Beobachtung überein, daß bei Schrumpfniere mit Hyperurikämie auch ohne klinische Gichtattacken Uratablagerungen in etwa der Hälfte der Fälle nachgewiesen werden können [BRUGSCH (4)].

Wenn wir somit die histiogene Retention der \bar{U} bei der Gicht ablehnen müssen, so soll damit die Bedeutung lokaler Faktoren für die Ausbildung der \bar{U} -Ablagerungen nicht geleugnet werden. Es ist in der Tat auffallend, daß besonders zellarme und schlecht vascularisierte Gewebe, wie Gelenkknorpel, Fascien, Sehenscheiden, Schleimbeutel und subcutanes Gewebe bevorzugt

werden. Die spärliche Durchblutung bedingt ein langsames Durchströmen der interstitiellen Flüssigkeit. Dieser Faktor ist vielleicht als Hauptgrund für das Auskrystallisieren der Urate in den erwähnten Geweben zu werten. Daneben dürfte auch der *Reibung* für das Ausfallen der Harnsäure eine nicht zu unterschätzende Bedeutung beizumessen sein, wie dies bereits HOFMEISTER betont hat. An den Gelenkflächen, Sehnenscheiden und Schleimbeuteln kommt die Reibung in besonderem Maße zur Geltung (vgl. auch S. 928).

IV. Die Nierenfunktion bei der Gicht.

Die Harnsäureausscheidung im Vergleich zu anderen Nierenfunktionen.

Die Untersuchung der \bar{U} -Ausscheidung allein gibt naturgemäß kein vollständiges Bild der Nierenleistung. Sie eignet sich sogar, wie wir zeigen werden, besonders schlecht für die Feststellung einer Niereninsuffizienz, da sie bei Schädigung des Organs erst viel später als eine Reihe anderer Nierenfunktionen in Mitleidenschaft gezogen wird. Es ist daher notwendig, auch das Verhalten anderer, empfindlicherer Nierenfunktionen bei der Gicht zu prüfen.

Der VOLHARDSche Verdünnungs- und Konzentrationsversuch stellt auch heute noch eine der empfindlichsten und zugleich einfachsten Methoden zur Feststellung der Niereninsuffizienz dar. In Tabelle 8 ist das Ergebnis desselben bei 17 Gichtpatienten unserer Klinik zusammengestellt, wobei in 6 Fällen der Versuch mehrmals durchgeführt wurde, meist in größeren Zeitabständen. In der Mehrzahl der Fälle wurde außer dem spezifischen Gewicht auch die Chloridkonzentration bestimmt. Zur Feststellung höherer Grade von Niereninsuffizienz wurde ferner der Reststickstoff angegeben. Außerdem ist in der Tabelle der niedrigste und höchste Wert des während der Beobachtungsperiode gemessenen Blutdruckes notiert.

In Tabelle 9 sind die Ergebnisse der von COOMBS u. Mitarb. an 22 Gichtpatienten durchgeführten Untersuchungen wiedergegeben. Diese Autoren haben außer der \bar{U} -Clearance auch die Inulin- und Kreatininclearance bestimmt. Außerdem wurde das maximale spezifische Gewicht des Urins, der Rest-N, sowie die Ausscheidung des Phenolsulphthaläins festgestellt. (Normale Werte der Inulin-clearance: 90—150 ccm pro Minute, der Kreatininclearance 120—160 ccm pro Minute, der Uratclearance 5—15 ccm pro Minute, der Phenolsulphthaläin-ausscheidung in den ersten 15 Minuten 25—50%.) Die von COOMBS u. Mitarb. gefundenen Werte zeigen eine befriedigende Übereinstimmung mit den Ergebnissen von BRÖCHNER-MORTENSEN (1), der außer der Urat- und Kreatininclearance auch die Harnstoffclearance bei 21 Gichtpatienten untersucht hat.

Die Ergebnisse dieser Funktionsprüfungen können folgendermaßen zusammengefaßt werden:

1. Es kommen Fälle von einwandfreier, schon lange bestehender Arthritis urica vor, bei denen sich mit den erwähnten Methoden eine Niereninsuffizienz auch leichten Grades nicht nachweisen läßt. Eine klinisch intakte Nierenfunktion ist somit mit dem Bestehen einer Gicht durchaus vereinbar.

Unter unseren 17 Fällen, bei denen der VOLHARDSche Wasser- und Konzentrationsversuch durchgeführt wurde, konnte 8mal ein maximales spezifisches Gewicht von 1025 oder darüber festgestellt werden; COOMBS u. Mitarb., welche den sog. „Übernachtwert“ bestimmten (ohne einen eigentlichen Konzentrationsversuch durchzuführen), fanden in 5 von 22 Fällen normale Werte von 1022 oder darüber. Die maximale Chloridkonzentration im Urin, welche stärker von extrarenalen Faktoren abhängig ist als das spezifische Gewicht, betrug in 14 unserer Fälle 5mal über 1%. Die Inulin- und Kreatininclearance wurde von

Tabelle 8. Nierenfunktions-
(Beobachtungen der

Name	Alter Jahre	Dauer der Symptome Jahre	Wasser- Zufuhr	Wasser- Ausscheidung in 4 Std.	Spez. Gewicht	
					niedrigstes	höchstes
W.	52	13	1500	1029	1013	1029
K.	68	8	1200	1220	1003	1028
C.	52	10	1200	1100	1006	1028
K.	34	1	1500	980	1004	1027
M.	52	4	1500	1235	1001	1027
M.	63	1	1500	1870	1003	1027
S. P.	47	6	1500	1940	1003	1027
M.	28	1	1500	1700	1005	1025
	31	4	1500	1668	1003	1026
G. H.	47	1	1200	680	1004	1025
	48	2	1200	915	1006	1018
	49	4	1500	1160	1001	1021
W. F.	70	37	1500	815	1004	1020
K.	66	post Gicht	1500	1710	1003	1020
		1	1500	1410	1003	1011
B. J.	37	12	1500	1050	1002	1019
St.	61	1	?	?	1001	1018
A. E.	64	37	1200	251	1013	1016
			1500	885	1001	1017
			(2 Monate später)			(1022)
M. E.	61	6	1200	1230	1003	1016
J.	52	10	—	—	1003	1016
M. J.	52	3	1500	1250	1001	1015
	55	6	1200	975	1005	1015
	58	9	1200	670	1010	1010

Tabelle 9. Nierenfunktionsprüfungen bei Gicht.
(Beobachtungen von COOMBS und Mitarbeitern.)

Patient	Alter Jahre	Blut- druck mm Hg	Clearance: ccm Plasma „geklärt“ p. Min. Durchschnitt von 3 oder mehr Bestimmungen			Rück- resorption der Urate %	Ausscheidung von Phenolsul- fophthalein in den ersten 15 Minuten %	Maximales spez. Gewicht des Urins	Rest-N mg-%
			Inulin	Kreatinin	Urate				
<i>1. Gruppe: Normale Nierenfunktion.</i>									
E. Dw.	46	148/96	130	138	6,1	95,3	28	1,026	28
S. Co.	38		116	143	9,4	91,9	34	1,022	32
F. To.	47	144/96	106	158	7,1	93,3	42	1,027	30
H. Wa.	59	160/90	102	128	9,5	90,7	26	1,015	30
L. Mu.	28	138/84	100	128	8,1	91,9	28	1,014	28
J. Ce.	41	110/70	100	146	7,4	92,6	16	1,015	28
P. Le.	53	120/80	95	137	7,6	92,0	26	1,020	34
M. Co.	50	142/80	95	142	6,5	93,1	30	1,022	32
I. Co.	35	134/76	95	122	8,6	90,9	42	1,022	28
<i>2. Gruppe: Leichte Beeinträchtigung der Nierenfunktion.</i>									
WGB	78	150/68	74	88	8,3	88,8	18	1,016	28
W. Da.	60	160/90	73	96	3,5	95,2	18	1,016	32
P. Fa.	66	150/88	72	93	9,5	86,8	28	1,013	28
L. Si.	52	120/70	71	99	6,2	91,3	18	1,018	28
J. Go.	54	158/90	69	87	8,2	88,1	26	1,010	30
F. Na.	31	128/78	68	92	7,0	89,7	26	1,009	28
J. Sm.	66	150/98	67	75	3,6	94,6	16	1,016	28
J. Co.	81	180/106	62	84	5,1	91,8	14	1,009	26
A. Ca.	67	184/82	56	80	7,5	86,6	12	1,013	32
<i>3. Gruppe: Schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion.</i>									
A. Ca.	72	138/78	31	42	8,4	73,0	5	1,012	46
C. Cr.	42	164/114	29	40	5,3	81,8	6	1,008	60
A. De.	66	170/70	25	36	9,3	62,8	5	1,013	44
K. He.	49	174/100	12	34	4,3	64,2	4	1,012	70

prüfungen bei der Gicht.
Med. Univ.-Klinik Zürich.)

Chloridkonzentration maximal %	Rest-N mg-%	Albuminurie	Blutdruck mm Hg
0,866	32	∅	110/70 —130/80
—	25—34	∅	155/75 —190/100
1,445	30,4	∅	130/70 —165/105
1,392	23,2	∅	170/120—130/90
0,655	20,4—40	∅	130/80 —160/90
1,205	24,4	∅	173/81 —120/80
0,995	25,6	∅	135/100
1,300	33,6	∅	120/90 —150/90
1,404	22	∅	120/80 —170/110
0,585	45—59	0,1—0,2 ⁰ / ₀₀	120/65
0,784	29,2—56	0,2—3 ⁰ / ₀₀	130/65
—	27,2—40	Sp.—2 ⁰ / ₀₀	145/90
—	32—38	∅	120/70—150/70
0,470	40	0,1 ⁰ / ₀₀	220/120
0,520	28—50	Sp.	180/90—240/115
0,569	26	∅	110/90—140/80
1,318	29,6—43,2	∅	170/80
0,924	26	Sp.	140/100—190/100
0,585			
—	49—93	0,3 ⁰ / ₀₀	135/80
0,761	39,2—62		
0,550	31—35	Sp. 0,4 ⁰ / ₀₀	170/95
—	36—40	0,5—3 ⁰ / ₀₀	205/130
0,510	84—140	2—5 ⁰ / ₀₀	190/95

COOMBS bei 9 von 22 Fällen normal gefunden. BRÖCHNER-MORTENSEN (1) stellte bei 7 von 19 Fällen für die Harnstoffclearance Werte fest, die gegenüber der durchschnittlichen Normalzahl höchstens um 20% differierten (Abb. 44). Der Reststickstoff überstieg in den 17 Fällen der Tabelle 8 nur 4mal den Wert von 45 mg-%, 7mal denjenigen von 40 mg-%. In Tabelle 9 wurde unter 22 Fällen 18mal ein Wert unter 35 mg-% festgestellt. Die Bestimmung der Phenolsulphothaleinausscheidung ergab laut Tabelle in 11 von 22 Fällen Normalwerte (Ausscheidung von über 25% in den ersten 15 Minuten). In jeder Hinsicht normale Resultate wurden von COOMBS u. Mitarb. in 4 von 22 Fällen festgestellt.

2. Ein Vergleich der \bar{U} -Ausscheidung, speziell der \bar{U} -Clearance mit anderen Nierenfunktionen, ergibt die überraschende Tatsache, daß diese Partialfunktion der Nieren auch dann noch intakt erscheint, wenn andere Funktionen bereits deutlich geschädigt sind. Diese Feststellung steht im Gegensatz zur Annahme THANNHAUSERS (1), wonach eine isolierte Störung der \bar{U} -Ausscheidung bei sonst intakter Nierenfunktion für die Gicht charakteristisch sein soll. Sogar bei einer auf 25 ccm pro Minute reduzierten Inulinclearance fanden COOMBS u. Mitarb. eine völlig normale \bar{U} -Ausscheidung (Clearancewert von 9,3 ccm pro Minute). Entsprechende Resultate erhielten BRÖCHNER-MORTENSEN beim Vergleich der \bar{U} mit der Harnstoff- und Kreatininclearance (Abb. 44), sowie wir selbst durch Vergleich der \bar{U} -Clearance mit den Ergebnissen des VOLHARDSchen Wasser- und Konzentrationsversuches.

Wie wir bereits erwähnten, wird das Inulin in den Tubuli überhaupt nicht, die \bar{U} dagegen normalerweise bis zu über 90% rückresorbiert. Wenn nun die Inulinclearance stark absinkt, während die \bar{U} -Clearance beinahe gleich bleibt, so wird die Differenz zwischen beiden Werten immer geringer, d. h. die \bar{U} verhält sich immer mehr wie das Inulin: die Rückresorption geht stark zurück. Infolge dieser gestörten Tubulusfunktion bleibt die \bar{U} -Ausscheidung relativ hoch.

3. Besteht somit kein Zweifel, daß echte Gicht mit einer intakten Nierenfunktion einhergehen kann, so ist andererseits die Tatsache doch auffallend, daß bei der Mehrzahl der Gichtkranken eine Einschränkung gewisser renaler Funktionen nachgewiesen werden kann. Die Konzentrationsfähigkeit, gemessen am maximalen spezifischen Gewicht, zeigt sich am häufigsten beeinträchtigt. (Nach Tabelle 8 bewegt sich das maximale spezifische Gewicht unter 17 Fällen 10mal unter 1025, nach Tabelle 9 unter 22 Fällen 17mal.) Aus Tabelle 9 geht ferner hervor, daß die Inulin-clearance noch völlig normal sein kann, wenn das maximale spezifische Gewicht bereits deutlich erniedrigt ist. Das Umgekehrte trifft dagegen nicht zu. Diese Beobachtung, die sich allerdings auf nur wenige

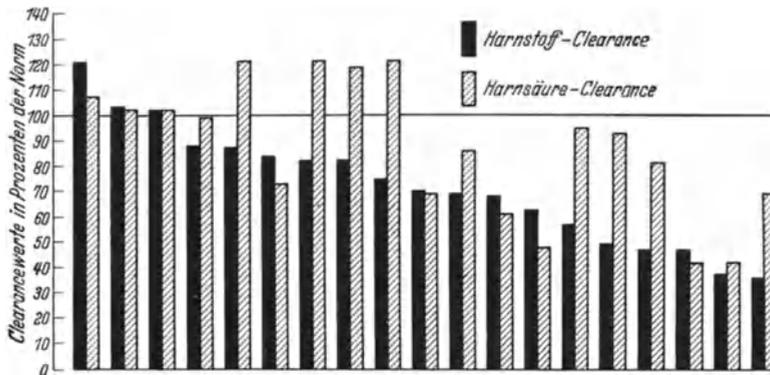


Abb. 44. Harnstoff- und \bar{U} -Clearance bei Gichtpatienten. \bar{U} -Clearance in einigen Fällen trotz fortgeschrittener Niereninsuffizienz nur wenig verändert. (Nach BRÖCHNER-MORTENSEN.)

Fälle stützt, ist vielleicht ein Hinweis darauf, daß bei der „Gichtniere“ die primäre Läsion im Glomerulus lokalisiert ist.

Von den Fällen mit leichter kompensierter Niereninsuffizienz (ohne Reststickstoffsteigerung) kommen alle Übergänge vor bis zur tödlichen Urämie.

Wir haben bereits früher die Gründe auseinandergesetzt, welche uns veranlassen, die im Verlaufe der Gicht sich entwickelnde Niereninsuffizienz als direkte Folge der gichtischen Stoffwechselstörung zu betrachten (vgl. S. 900 ff.). Daneben kommen jedoch zweifellos Fälle vor, bei denen die Niereninsuffizienz dem Auftreten der Gicht vorausgeht. In diesen Fällen spielt die renale Störung lediglich die Rolle eines gichtauslösenden bzw. -begünstigenden Faktors.

V. Störungen des Harnsäurestoffwechsels bei nichtgichtischen Zuständen.

Aus den vorhergehenden Abschnitten geht hervor, daß die Ursache der Störung des \bar{U} -Stoffwechsels bei der Gicht noch durchaus nicht endgültig klargelegt ist. Um zu einer tieferen Einsicht in dieses Problem zu gelangen, ist ein Vergleich mit entsprechenden Störungen bei anderen Krankheiten, deren Pathogenese bereits besser bekannt ist, von Interesse.

1. Hyperurikämie bei Nierenkrankheiten.

Eine Steigerung der \bar{U} im Blut, welche sogar das bei der Gicht übliche Ausmaß übertrifft, wurde schon von GARROD bei renalen Affektionen festgestellt. Für die Hyperurikämie der Nephritis sind drei Tatsachen bemerkenswert:

Erstens: Das zeitliche Auftreten der \bar{U} -Zunahme im Verlauf der Niereninsuffizienz. Zahlreiche Autoren haben darauf hingewiesen, daß die \bar{U} oft schon deutlich erhöht ist zu einer Zeit, wo sich der Reststickstoff noch innerhalb der Grenzen der Norm bewegt. Zweitens: Der Vergleich der \bar{U} - mit der Inulin- und der Kreatininclearance zeigt, daß bei zunehmender Niereninsuffizienz die \bar{U} -Clearance erst relativ spät in Mitleidenschaft gezogen wird, zu einer Zeit, wo die Inulin- und die Kreatininclearance bereits auf Bruchteile des Normalwertes reduziert sind. Drittens: Erreicht die Niereninsuffizienz einen hohen Grad, so steigt die \bar{U} im Blut in der Regel nicht über einen bestimmten Wert an (etwa 15 mg-%), auch wenn der Reststickstoff noch weiter zunimmt.

Die beiden erstgenannten Feststellungen stehen offenbar in Widerspruch zueinander. Die Hyperurikämie als Frühsymptom der Niereninsuffizienz wurde namentlich von KRAUSS, CHAUFFARD (2), CZONITZER (2), GUTTENTAG, JEANBRAU, MYERS, sowie von LUCKE u. a., hervorgehoben. Der letztgenannte Autor empfiehlt, die \bar{U} in den verschiedenen Portionen des VOLHARDSchen Wasser- und Konzentrationsversuches zu bestimmen und mißt dieser Untersuchungsmethode besonderen Wert zur Feststellung der beginnenden Niereninsuffizienz bei.

Es hat freilich auch nicht an Stimmen gefehlt, welche die Bedeutung der Hyperurikämie als Frühsymptom der Niereninsuffizienz in Abrede stellten. HOLBROOK und HASKIN, FOLIN u. Mitarb. u. a. teilten Fälle mit, die bei deutlicher Erhöhung des Reststickstoffes normale \bar{U} -Werte im Blut aufwiesen.

Umgekehrt scheint die \bar{U} -Steigerung durch extrarenale Faktoren wesentlich beeinflusst zu werden. PETERS und VAN SLYKE kommen auf Grund eines großen, eigenen Materials zum Schluß, daß die Hyperurikämie keineswegs parallel gehe mit dem Grade der Niereninsuffizienz und daß sie außerdem in solchem Ausmaß von anderen Faktoren abhängig sei, daß ihr für die Beurteilung der Nierenfunktion keine Bedeutung beigemessen werden könne. Wir möchten diese Feststellung insofern bestätigen, als die \bar{U} auch nach unserer Erfahrung ein weniger zuverlässiges Kriterium der Niereninsuffizienz darstellt als der Reststickstoff; immerhin ist zu betonen, daß in ausgesprochenen, fortgeschrittenen Fällen doch in der Regel eine auf renaler Grundlage entstandene Hyperurikämie nachweisbar ist.

Das Verhalten der Clearancewerte, welches wohl das zuverlässigste Maß der Nierenfunktion ist, das uns heute zur Verfügung steht, wurde in bezug auf die \bar{U} von BRÖCHNER-MORTENSEN (1), COOMBS, TALBOTT u. a. eingehend untersucht. Ihre Ergebnisse sind durchaus konkordant; sie zeigen, wie bereits im vorhergehenden Abschnitt erörtert wurde, daß während der Entwicklung der Niereninsuffizienz die \bar{U} -Clearance viel später zurückgeht, als z. B. die Harnstoffclearance. Wir kommen somit zum Schluß, daß die bei Nierenkranken häufig zu findende Hyperurikämie, wenn Retention anderer harnfähiger Substanzen fehlt, nicht mit Sicherheit auf eine Schädigung der Nierenfunktion bezogen werden, sondern durch extrarenale Faktoren bedingt sein kann (vgl. S. 972).

Die Tatsache, daß die \bar{U} auch im terminalen Stadium der Urämie selten Werte von etwa 15 mg-% übersteigt, wird von LUCKE darauf zurückgeführt, daß bei derart hohen \bar{U} -Werten die Ausscheidung in den Magendarmkanal, die normalerweise nur 10—15% der renalen Ausscheidung ausmacht, erheblich zunimmt, mit anderen Worten, daß die enterotrope \bar{U} gleichsam vikariierend für die stark reduzierte urotrope eintritt. LUCKE schätzt die in diesem Stadium in den Magendarmkanal ausgeschiedene \bar{U} -Menge auf 200—400 mg pro die.

2. Hyperurikämie durch gesteigerte Bildung der Harnsäure.

Da die \bar{U} das Endprodukt des Nucleinstoffwechsels ist, muß eine vermehrte Produktion derselben bei gesteigertem Zellkernzerfall angenommen werden. Am ausgesprochensten zeigt sich diese Erscheinung bei der *Leukämie*, wo große Mengen endogener \bar{U} ausgeschieden werden, und wo sich außerdem eine oft hochgradige \bar{U} -Steigerung im Blut ausbildet. Die Blut- \bar{U} erreicht sogar ungewöhnlich hohe Werte, oft höhere als bei Niereninsuffizienz (bis 22 mg-%). Auch bei *malignen Tumoren* läßt sich — wenn auch nicht regelmäßig — eine Vermehrung der endogenen \bar{U} nachweisen. Besonders ausgesprochen ist dieselbe bei der *Röntgenbestrahlung gewisser Geschwulstgewebe*. Die \bar{U} -Konzentration im Urin kann dabei derart gesteigert sein, daß in den Harnwegen eine Ausfällung stattfindet, welche zu Nierenkoliken führt. Als weitere Beispiele vermehrter \bar{U} -Produktion bei gesteigertem Kernzerfall sind alle fieberhaften Erkrankungen, besonders die croupöse *Pneumonie im Stadium der Lösung*, anzuführen, ferner alle jene Fälle, die mit einer *vermehrten Blutregeneration* einhergehen. Speziell bei der Erythropoese ist eine gesteigerte Neubildung stets mit der Ausstoßung und damit mit dem Abbau von Zellkernen verbunden. Dementsprechend finden wir hohe Werte endogener \bar{U} , nicht selten Hyperurikämie, bei der Regeneration der perniziösen Anämie unter dem Einfluß der Lebertherapie, bei der Regeneration der Blutungsanämien, beim hämolytischen Ikterus, bei der Polycythämie usw.

Nach KÜHNAU und SCHIERING liegt in dem gesteigerten Abbau der Nucleinstoffe und der dadurch bedingten Überproduktion von \bar{U} die wesentliche Störung des gichtischen Stoffwechsels. Diese Autoren konnten, im Gegensatz zu THANNHAUSER, eine Vermehrung der Nucleotide im Blut von Gichtpatienten nachweisen. Außerdem fanden sie den Gehalt an anorganischem Phosphat erhöht, was sie auf den gesteigerten Abbau der Nucleotide zurückführen. Eine Erhöhung der Phosphatkonzentration im Blut bei gleichzeitiger Verminderung der Phosphatausscheidung im Urin wurde schon von anderen Forschern festgestellt (TALBOTT, JACOBSON und OBERG, FUTCHER, STORTZ u. a.). KÜHNAU und SCHIERING versuchten, einen noch näheren Einblick in das pathologische Stoffwechselgeschehen bei der Gicht zu gewinnen. Gestützt auf Versuche in vitro, auf die hier nicht näher eingegangen werden kann, kommen sie zu nachstehenden Schlußfolgerungen: Die Adenosintri-phosphorsäure, welche die Hauptmenge der Nucleotide des Blutes und der Gewebe ausmacht, nimmt normalerweise an den Phosphorylierungsvorgängen des Kohlehydratabbaues teil, wobei sie nach Art eines Fermentes ständig resynthetisiert wird. Nur ein kleiner Teil der Adenosintri-phosphorsäure wird abgebaut, und zwar vorwiegend hydrolytisch, nur zum kleinsten Teil oxydativ zu \bar{U} . Bei der Gicht wird dieser letztere Nebenweg zum Hauptweg. Es ist noch hinzuzufügen, daß bei der Resynthese der Adenosintri-phosphorsäure das Vitamin B₁, bzw. die Aneurinpyrophosphorsäure = Cocarboxylase, mitbeteiligt ist (LIPSCHITZ, POTTER und ELVEHJEM, WEIL-MALHERBE), wodurch sich die auch von anderer Seite beobachtete günstige Wirkung des Vitamin B₁ bei der Gicht erklären würde. Diese sehr weitgehenden Schlüsse bedürfen noch der Bestätigung; sie sind als Arbeitshypothese zweifellos von Interesse.

3. Die Beziehungen der Hyperurikämie zu anderen extrarenalen Faktoren.

QUICK (2) hat zur Erklärung der Hyperurikämie neue Gesichtspunkte geltend gemacht. Er stützte sich dabei gerade auf Krankheitszustände, bei denen die Deutung der \bar{U} -Steigerung im Blut bisher sehr unbefriedigend war, wie z. B. bei Herzinsuffizienz, Eklampsie, Chloroformvergiftung, Coma diabeticum usw. Wir haben bereits auch hingewiesen auf die noch nicht geklärte Entstehung der

Hyperurikämie bei Nierenkrankheiten. Die Arbeiten von QUICK erheben nicht den Anspruch, diese bis anhin ungelösten Probleme restlos aufzuhellen; es gebührt ihnen aber das Verdienst, für die Forschung neue Wege aufgedeckt zu haben.

QUICK geht in seinen Arbeiten von Beobachtungen am gesunden Menschen aus. Die \bar{U} -Ausscheidung ist bei diesem bekanntlich großen Schwankungen unterworfen. Kohlehydrate (Traubenzucker in hohen Dosen), Glycerin, vor allem auch Prenztraubensäure, begünstigen dieselbe. Auch Glykokoll, Alanin, Asparagin und Glutaminsäure, sowie eiweißreiche Diät bewirken eine Zunahme der \bar{U} -Ausscheidung. Alle diese Stoffe gehören zur Gruppe der antiketogenen Substanzen.

Die \bar{U} -Ausscheidung wird dagegen herabgesetzt durch fettreiche Kost, ferner durch Hungern oder doch ganz ungenügende Nahrungsaufnahme, sowie durch perorale Zufuhr von Acetessigsäure, also durch ausgesprochen ketogen wirkende Faktoren. Außerdem kann die \bar{U} -Ausscheidung reduziert werden durch perorale Gaben von Milchsäure oder durch endogene Milchsäureproduktion bei strenger Muskelarbeit. Die Reduktion ist besonders stark, wenn gleichzeitig mit strenger Muskelarbeit noch Acetessigsäure verabreicht wird (vgl. Tabelle 10).

Tabelle 10. Ausscheidung der \bar{U} in Ruhe und bei strenger körperlicher Arbeit.

Zeit	Ruhe			Strenge körperliche Arbeit ¹ (ausgeführt v. 10—11 Uhr)			Acetessigsäure und strenge körperliche Arbeit ²		
	Urinvol. ccm	\bar{U} mg	Kreatinin mg	Urinvol. ccm	\bar{U} mg	Kreatinin mg	Urinvol. ccm	\bar{U} mg	Kreatinin mg
9°—10°	33	26,7	59	29	30,0	58	24	24,8	—
10°—11°	152 ¹	25,0	60	20	17,3	59	17	8,2	—
11°—12°	235	26,0	59	24	24,0	57	40	22,2	—

¹ Diurese hervorgerufen durch Trinken von 1/2 Liter Wasser.

² Blutwerte vor der Anstrengung: \bar{U} = 2,5, Rest-N = 35,3, Milchsäure 6,8 mg-%. Blutwerte nach der Anstrengung: \bar{U} = 2,7, Rest-N = 34,1, Milchsäure 28,4 mg-%.

³ 10 g Acetessigsäure, eingenommen um 10 Uhr.

Einen ähnlichen Effekt wie Milchsäure haben Benzoesäure und Phenyllessigsäure. Die Wirkung tritt dabei so rasch ein, daß zu ihrer Erklärung nicht etwa ein vermehrter Kernzerfall herangezogen werden kann.

Von praktischem Interesse ist ferner die Feststellung QUICKS, daß sich die \bar{U} -Ausscheidung durch Verabreichung von Natriumbicarbonat herabsetzen läßt.

MACLEOD und KNAPP, sowie ANREP und CANNON haben den Nachweis erbracht, daß die *Alkalosis* eine starke Vermehrung der Milchsäureproduktion hervorruft. Damit läßt sich die Abnahme der \bar{U} -Ausscheidung nach Natriumbicarbonatzufuhr auf dieselbe Ursache zurückführen, wie diejenige bei

Tabelle 11. Wirkung von Natriumbicarbonat auf \bar{U} -Ausscheidung.

Zeit	Urinvol. ccm	\bar{U} -Ausscheidung mg-%
9°—10°	19	27,7
10°—11°	62	25,9
11°—12°	90	19,6
12°—13°	57	19,2
13°—14°	46	19,0

Um 10 Uhr: 15 g
Natr. bicarb. per os

strenger Muskelarbeit. HALDANE und KENNAWAY haben bei *Alkalosis* außerdem das Auftreten von Ketonkörpern in Blut und Urin nachgewiesen. Sie befinden sich damit in Übereinstimmung mit LICHTWITZ (3), der schon früher betont hatte,

daß eine Ketonurie durchaus nicht nur bei acidotischen Zuständen, sondern sehr wohl auch bei Alkalose vorkommen kann. QUICK suchte diese verschiedenen Beobachtungen auf einen gemeinsamen Nenner zu bringen durch die Annahme, daß die Resynthese der Milchsäure zu Glykose antiketogenes Material benötige. Dadurch würde verständlich gemacht, daß Ketonkörper auftreten bei einer Überproduktion von Milchsäure, die als Gegenregulation eine vermehrte Resynthese zu Glucose zur Folge hat.

Unter pathologischen Verhältnissen findet sich bei Zuständen, die mit einer Vermehrung der Milchsäure, sowie der Ketonkörper im Blut einhergehen, häufig eine Hyperurikämie. BERTRAM hat auf die Erhöhung der Blut- \bar{U} (ohne gleichzeitige Steigerung des Reststickstoffes) im Coma diabeticum hingewiesen. Bei schwerer Herzinsuffizienz, wo infolge der Anoxämie die Milchsäure sich in Blut und Geweben anstaut (JERVELL u. a.), ist eine Hyperurikämie sehr oft nachweisbar. Die \bar{U} ist auch bei diesen Zuständen stärker erhöht als andere harnfähige Substanzen. Bei der croupösen Pneumonie wurde die Erhöhung der Blut- \bar{U} in der Regel auf den gesteigerten Kernzerfall im Entzündungsherd zurückgeführt; da bei dieser Krankheit jedoch eine Erhöhung der Milchsäure im Blut gefunden wird (JERVELL u. a.), erscheint eine dadurch bedingte funktionelle Störung der \bar{U} -Ausscheidung für die Entstehung der Hyperurikämie zum mindesten mitverantwortlich zu sein. QUICK weist ferner auf das Vorkommen einer Hyperurikämie bei der Eklampsie (WILLIAMS) sowie bei der Chloroformvergiftung (STANDER) hin, Zustände, bei denen ebenfalls eine Erhöhung der Milchsäure im Blut nachgewiesen werden konnte (STANDER, ZWEIFEL und SCHELLER).

Für die Entstehung der Hyperurikämie der Niereninsuffizienz kommen vielleicht aromatische Säuren, die mit der Xantho-Proteinreaktion nach BECHER erfaßt werden können, ursächlich in Frage. Die Wirkung der Benzoesäure, sowie der Phenyllessigsäure auf die \bar{U} -Ausscheidung des Gesunden wurde bereits erwähnt.

Weitere Untersuchungen sind notwendig, um diese interessanten Beziehungen näher abzuklären. Auf die Rolle der Leber im \bar{U} -Stoffwechsel des Menschen weist der angeführte Befund einer Hyperurikämie bei der Chloroformvergiftung und bei der Eklampsie hin, ebenso die Funktion, welche diesem Organ im Milchsäurestoffwechsel zukommt. QUICK konnte auch zeigen, daß die Herabsetzung der \bar{U} -Ausscheidung durch Benzoesäure bei Leberkranken wahrscheinlich infolge der verzögerten Entgiftung erheblich länger andauert als bei Gesunden.

Die oben angeführten Beobachtungen lassen erkennen, daß die \bar{U} -Ausscheidung und damit auch der \bar{U} -Spiegel im Blut, sowohl beim Gesunden wie beim Kranken, von einer Reihe extrarenaler Faktoren beeinflusst werden. Gewiß kommt es dadurch schlußendlich zu einer Beeinträchtigung einer Teilfunktion der Niere; die Ursache der Störung liegt aber außerhalb dieses Organs.

Über Einzelheiten des Mechanismus, welcher zur Beeinträchtigung der \bar{U} -Ausscheidung führt, ist bisher nichts Sicheres bekannt. Möglicherweise wird der Schwellenwert der \bar{U} -Ausscheidung erhöht.

4. Hyperurikämie bei Mangelkrankheiten.

Die bei Vitamin A-Mangel im Tierversuch beobachtete Harnsteinbildung scheint auf einer Epithelveränderung (Keratinisation) in den ableitenden Harnwegen zu beruhen (HIGGINS u. a.). Eine Störung des \bar{U} -Stoffwechsels spielt, soweit aus den vorliegenden Untersuchungen geschlossen werden kann, keine Rolle.

Von WACHTEL, HOVE, ELVEHJEM und HART wurde die interessante Beobachtung mitgeteilt, daß bei Zinkmangel im Tierversuch (Ratten) regelmäßig eine Hyperurikämie, ohne gleichzeitige Erhöhung des Reststickstoffes und des Kreatinins, vorkommt (s. Tabelle).

Die Steigerung der \bar{U} ist bei den Mangeltieren bei jeder Diät nachweisbar; sie ist jedoch besonders ausgesprochen bei fettreicher Nahrung, die ja schon beim gesunden Tier, gleich wie beim Menschen, eine mäßige Hyperurikämie hervorruft.

Der Kreatininspiegel im Blut betrug bei den Zn-frei ernährten Ratten im Durchschnitt 5,5 mg-%, bei den zusätzlich mit Zn gefütterten 5,3 mg-%; der Reststickstoff wies, wie in einer früheren Versuchsreihe festgestellt worden war, bei Zn-frei ernährten Ratten eher etwas niedrigere Werte auf als bei den Tieren, die Zn erhalten hatten.

Da das Zn als Fermentbestandteil erkannt worden ist

(die Carboanhydrase enthält Zn), untersuchten die erwähnten Autoren die Leber der Zn-Mangeltiere auf ihren Uricasegehalt, fanden aber keine Herabsetzung der uricolytischen Wirkung des Lebergewebes. Sie führen daher die Hyperurikämie ihrer Versuchstiere auf eine vermehrte Bildung von \bar{U} zurück. Wie wir im vorhergehenden Abschnitt ausgeführt haben, kommen aber auch andere extrarenale Faktoren ursächlich in Frage.

Wir haben bereits darauf hingewiesen, daß nach KÜHNAU und SCHIERING dem Vitamin B₁ in der Pathogenese der Gicht eine Bedeutung zukommen soll (vgl. S. 972).

5. Störungen des Harnsäurestoffwechsels bei endokrinen Erkrankungen.

Von allen Drüsen mit innerer Sekretion scheint die *Hypophyse* den augenfälligsten Einfluß auf den \bar{U} -Stoffwechsel auszuüben. Die von FALTA und NOWAZINSKI erstmals festgestellte Steigerung der endogenen \bar{U} bei *Akromegalie* ist vielfach bestätigt worden (KRAUSS (2), SCHITTENHELM und HARPUDER (2), THANNHAUSER und CURTIUS, CHROMETZKA (6) u. a.). Der letztgenannte Autor teilte einen Fall von Akromegalie mit, wo gleichzeitig eine Arthritis urica bestand. Wir selbst haben in 2 Fällen von Akromegalie bei purinarmer Kost tägliche Ausscheidungen von 0,8—1,33 bzw. 0,7—1,29 g \bar{U} gesehen, somit eine Zunahme auf etwa das Doppelte der Norm, wie dies bereits von FALTA erkannt worden war. Auffallenderweise blieb diese Erhöhung der endogenen \bar{U} in einem der Fälle auch nach der operativen Entfernung der Hypophyse bestehen. Auch dieser Befund steht in Übereinstimmung mit einer entsprechenden Beobachtung FALTAS. THANNHAUSER und CURTIUS betrachten die vermehrte \bar{U} -Ausscheidung bei Akromegalie als Folge einer Erhöhung des Gesamtstoffwechsels; sie konnten auch eine Zunahme der gesamten Stickstoffausscheidung (im N-Minimum) nachweisen.

Tabelle 12. Hyperurikämie bei experimentellem Zinkmangel (Ratten).

Diät	\bar{U} in mg-%	
	mit Zn-Zusatz	ohne Zn-Zusatz
Kohlehydratreich . .	2,72	6,19
	3,69	5,71
	4,45	4,77
	3,30	6,48
	3,84	5,55
Fettreich	4,35	7,64
	4,53	6,68
	2,89	5,25
	3,18	5,83
	4,63	6,36
Eiweißreich	3,94	4,99
	3,76	7,73
	4,99	6,84
	3,19	5,06
		5,92

NB. Sämtliche Tiere erhielten eine Zn-arme Diät, der bei der Hälfte der Tiere Zn zugesetzt wurde.

Bei *Dystrophia adiposogenitalis* stellte FALTA normale oder erniedrigte Werte der endogenen \bar{U} fest, während CHROMETZKA (6) eine Steigerung der \bar{U} angibt. Außerdem wurde von letzterem Forscher eine Vermehrung der Purinbasen im Urin gefunden.

Viel ausgesprochener ist das Mißverhältnis zwischen Purinbasen und \bar{U} beim *Diabetes insipidus* [KAYSER und BRETON, CHROMETZKA (6)], bei dem Tagesmengen von 50—100 mg Purinbasen und mehr im Urin bestimmt wurden, während die \bar{U} -Ausscheidung eher vermindert ist. Nach KAYSER y COSTA soll in diesen Fällen auch das Allantoin in vermehrtem Maße ausgeschieden werden.

Die *Schilddrüse* scheint keinen maßgebenden Einfluß auf den \bar{U} -Stoffwechsel auszuüben. Irgendwelche gesetzmäßige Abweichungen von der Norm sollen weder bei Basedow noch bei Myxödem vorkommen (LUCKE). FLEISCHMANN und SALECHER fanden beim schilddrüsenlosen Hund eine Verminderung der Allantoinausscheidung.

Auf die Beziehung der *diabetischen* Ketonämie zur Hyperurikämie haben wir bereits hingewiesen. BERTRAM konnte im Coma und Präcoma diabeticum fast regelmäßig eine deutliche Steigerung der \bar{U} im Blut nachweisen (5—11 mg-%), die derjenigen des Reststickstoffes durchaus nicht parallel geht. Diätetisch eingestellte Diabetiker haben nach LUCKE einen normalen Purinstoffwechsel. Die Frage, ob das Insulin direkt auf den Purinstoffwechsel einwirke, ist noch nicht restlos abgeklärt. KUERTI und GYOERGY stellten beim Gesunden nach Insulinverabreichung eine verschleppte \bar{U} -Ausscheidung fest. LUCKE macht mit Recht darauf aufmerksam, daß es sich dabei sehr wohl um eine Folge der durch das Insulin hervorgerufenen Wasserretention handeln kann. Im Insulinschock, wie er in der Psychiatrie angewandt wird, sinkt die \bar{U} im Blut ab (ROSENBERG). Diese Erscheinung ist bei Verabreichung von 1—2 Einheiten Insulin per Kilogramm Körpergewicht erheblich und tritt auch auf, wenn die Hypoglykämie durch Zuckergaben unterbrochen wird.

6. Harnsäurestoffwechsel und Nervensystem.

BRUGSCH und MICHAELIS gelang es 1913, beim Kaninchen durch Verletzung des Bodens des IV. Ventrikels eine mächtige Ausscheidung von Allantoin, dem Oxydationsprodukt der \bar{U} , zu erzeugen. Man sprach von einem „ \bar{U} -Stich“, in Analogie zum Zuckerstich von CLAUDE-BERNARD. Die physiologische Reaktion, welche durch den Zuckerstich ausgelöst wird, ist heute klargelegt. Die Verletzung des Bodens des IV. Ventrikels führt direkt oder indirekt zu einer Reizung sympathischer Nervenfasern, die im Nebennierenmark eine Ausschwemmung von Adrenalin hervorrufen. Dieses Hormon verursacht eine vermehrte Glykogenolyse in der Leber, wodurch die Hyperglykämie und Glykosurie zustande kommen. Die Wirkung des \bar{U} -Stiches wurde in ähnlicher Weise zu erklären versucht. Adrenalin soll nach FALTA u. a. die Allantoinausscheidung beim Tier erhöhen. HARPUDER hat die Wirkung sympathicotroper Pharmaca eingehend untersucht. Aus seinen Ergebnissen ist eine eindeutige Beeinflussung der \bar{U} -Ausscheidung beim Menschen durch Adrenalin nicht ersichtlich. Nach Injektion von Ergotamin wurde dagegen eine Verminderung der \bar{U} -Ausscheidung festgestellt. Die allgemeine sympathicolytische Wirkung des Ergotamins wird neuerdings wieder in Frage gestellt. Somit kann heute die Beeinflussung der \bar{U} -Ausscheidung durch das sympathische Nervensystem noch durchaus nicht als bewiesen angesehen werden. Nach STARKENSTEIN verursacht Calcium (als CaCl_2) eine Abnahme der endogenen \bar{U} , eine Beobachtung, die mit der Annahme einer Steigerung der \bar{U} -Ausscheidung durch den Sympathicus nicht in Einklang steht.

VI. Anderweitige Stoffwechselstörungen bei der Gicht (abgesehen vom Harnsäurestoffwechsel).

Mit dem Nachweis der \bar{U} bzw. des Mononatriumrates in den gichtischen Ablagerungen und der Steigerung des \bar{U} -Spiegels im Blut wurde das Interesse der Gichtforscher ganz vorwiegend und etwas einseitig auf den \bar{U} -Stoffwechsel gerichtet. Es war jedoch von vornherein zu erwarten, daß die Störung des \bar{U} -Stoffwechsels nicht eine völlig isolierte Erscheinung sei, sondern vielmehr den besonders leicht faßbaren Ausdruck einer allgemeinen Stoffwechselanomalie darstelle.

Diesbezügliche Untersuchungen sind nicht sehr zahlreich. Aus früheren Arbeiten geht hervor, daß der *Grundumsatz* beim Gichtkranken gegenüber der Norm nicht verändert ist.

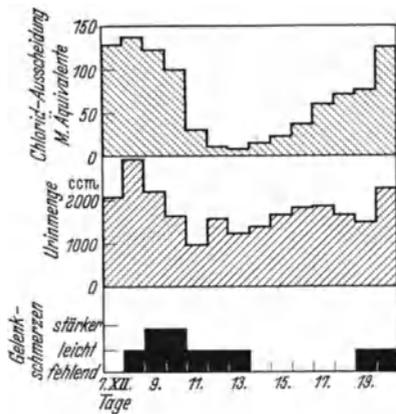


Abb. 45. Vermehrte Ausscheidung von Wasser und Chloriden während zwei akuten Gichtanfällen. (Nach TALBOTT und COOMBS.)

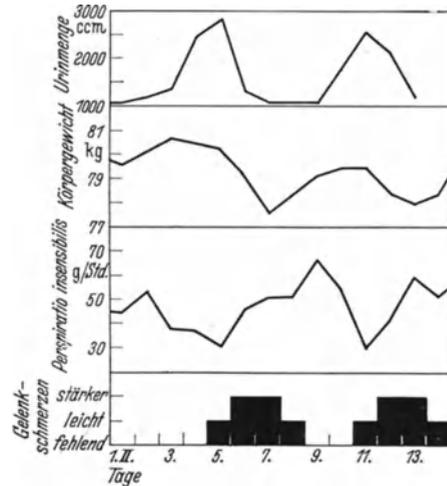


Abb. 46. Schwankungen der Urinmenge, des Körpergewichtes und der Perspiratio insensibilis während zwei akuten Gichtanfällen. (Nach TALBOTT und COOMBS.)

TALBOTT und COOMBS haben vor allem den *Wasser- und Mineralstoffwechsel* bei der Gicht untersucht. Sie stellten charakteristische Schwankungen fest, die in direkter zeitlicher Abhängigkeit zum Gichtanfall stehen. 24—72 Stunden vor Einsetzen der Gelenkschmerzen nimmt die Diuresis plötzlich zu und erreicht mit Beginn der Schmerzattacke ein Maximum, das etwa der doppelten durchschnittlichen Tagesmenge entspricht. Gleichzeitig nimmt die Ausscheidung der Chloride zu, und zwar in noch stärkerem Maße als diejenige des Wassers (Abb. 45), um nach dem Anfall sogar unter den für das Intervall gefundenen Durchschnittswert abzusinken. Die Wasser- und Salzausscheidung verhält sich somit durchaus entsprechend der \bar{U} -Ausscheidung.

Auffallenderweise geht die vermehrte Urinabsonderung nicht mit einer Abnahme des Körpergewichtes, sondern mit einer deutlichen Zunahme desselben einher. Dieses paradoxe Verhalten läßt sich nur durch die Annahme einer stark verminderten Perspiratio insensibilis erklären. Tatsächlich konnte, mit der Methode von BENEDICT und ROOT, auch eine starke Abnahme derselben festgestellt werden. Dadurch werden einige längst bekannte klinische Beobachtungen verständlich: Viele Gichtpatienten können auf Grund einer vermehrten Harnabsonderung (RUTLEDGE) oder einer verminderten Schweißsekretion einen Anfall voraussagen. GARROD hatte schon darauf hingewiesen, daß die Schweißabsonderung in der Differentialdiagnose zwischen Gicht und akutem Gelenkrheumatismus verwertet werden kann: verminderte Sekretion bei der Gicht,

vermehrte bei der akuten Polyarthrit. TALBOTT und COOMBS beobachteten in Fällen, die sie über mehrere Wochen verfolgt hatten, daß diese Schwankungen des Wasser- und Mineralhaushaltes sich periodisch in Abständen von 5 bis 8 Tagen wiederholen. Diese Autoren sprechen daher von einem „Gichtzyklus“ (Abb. 46). Nicht jeder Zyklus geht mit einem Gichtanfall einher, sondern nur derjenige mit besonders ausgesprochenen Schwankungen des Wasser- und Salzstoffwechsels. Dabei scheint der Barometerstand eine gewisse Rolle zu spielen.

RATHÉRY weist auf Schwankungen in der *Calciumausscheidung* im Urin während des Gichtanfalles hin. Unmittelbar vor dem Anfall sind nach diesem Autor die Calciumwerte im Urin gegenüber der Norm auf etwa die Hälfte reduziert; mit Einsetzen der heftigen Schmerzen erfolgt eine rasche Zunahme bis über die Norm. Die Ausscheidung des Calciums geht nach RATHÉRY den klinischen Symptomen viel deutlicher parallel als diejenige der \bar{U} . Während letztere nach der Schmerzattacke noch einige Tage lang hoch bleibt, kehrt die Calciumausscheidung unmittelbar mit Sistieren der Schmerzen wieder zur Norm zurück.

VII. Die biologische Wirkung des Colchicins.

Das Colchicin kann als eigentliches Specificum für die Behandlung des akuten Gichtanfalles bezeichnet werden. Seine Wirkung ist so regelmäßig, daß es differentialdiagnostisch eine bedeutsame Rolle spielt, eine viel wichtigere als z. B. die Bestimmung der \bar{U} -Ausscheidung. Über den Mechanismus dieses auffallenden therapeutischen Effektes fanden sich in der pharmakologischen Literatur bis vor kurzem so gut wie keine positiven Angaben. Die verschiedenen Autoren waren sich nur darin einig, daß das Colchicin auf die Ausscheidung der \bar{U} in den Urin keinen Einfluß ausübe. Diese Feststellung ist neuerdings von COOMBS u. Mitarb. mit Hilfe der modernen Methode der Nierenfunktionsprüfung bestätigt worden (vgl. Tabelle).

Tabelle 13. Wirkung des Colchicins auf die Harnsäureausscheidung.

Patient	Clearance: ccm Plasma pro Min. „geklärt“. Durchschnitt von 3 Bestimmungen		Rück- resorption des Urats in %	Colchicin- ver- abreichung mg
	Inulin	Urate		
A. Cas.	56	7,5	86,6	5
	56	8,1	85,6	keine
J. Co.	62	5,1	91,8	5
	64	6,0	90,6	keine
P. Fa.	72	9,5	86,9	5
	80	11,1	86,1	keine
L. Si.	71	6,2	91,3	5
	68	6,3	90,6	keine
A. De.	25	9,3	63,0	5
	26	9,0	66,0	keine

In den letzten Jahren sind nun von cytologischer Seite überraschende Tatsachen über die biologische Wirkung des Colchicins mitgeteilt worden. Durch die Arbeiten von DUSTIN und Mitarbeitern, die sich auf eine bereits 1908 erschienene Arbeit von DIXON und MALDEN stützten, konnte der Nachweis erbracht werden, daß das Colchicin in elektiver Weise die Zellteilung beeinflußt. Da nach der Verabreichung von Colchicin in vivo eine Zunahme der Mitosen in den Geweben festgestellt wurde, glaubte man vorerst, dem Colchicin eine mitosefördernde Wirkung zuschreiben zu müssen. Eingehendere Untersuchungen, vor allem auch in Gewebeskulturen (BUCHER, von MOELLENORFF) konnten jedoch eindeutig nachweisen, daß das Colchicin auf den Ablauf der Mitosen hemmend wirkt. Durch mikrokinematographische Beobachtungen an Gewebeskulturen (BUCHER) konnte gezeigt werden, daß die Mitosen zwar wie

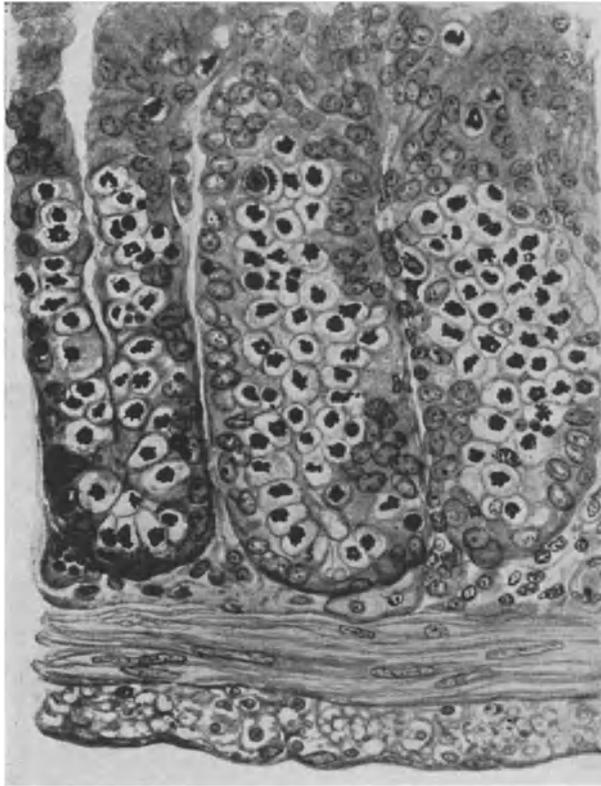


Abb. 47. Dünndarm der Maus, 4 Stunden nach Injektion von 0,025 mg Colchicin. Zahlreiche Mitosen in den LIEBERKÜHNschen Drüsen. [Nach DUSTIN: Z. Zellforsch. 29 (1939).]

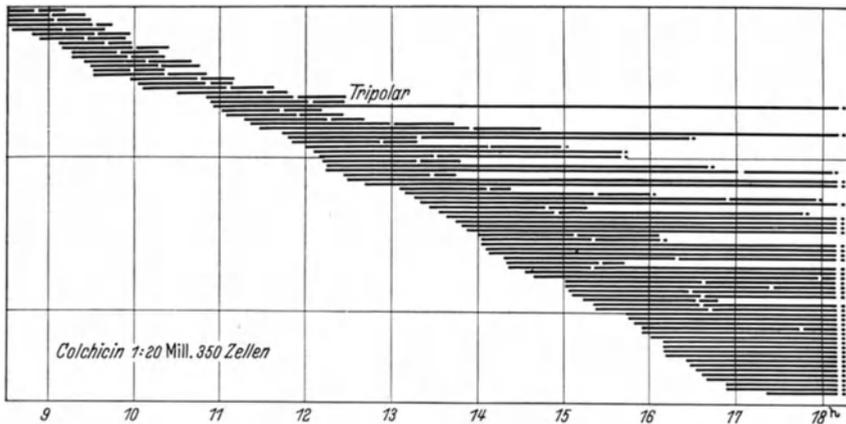


Abb. 48 a. Mitosen in einer Gewebekultur bei Zusatz von Colchicin (Verdünnung 1: 20 Millionen). Jeder horizontale Strich entspricht dem zeitlichen Ablauf einer Mitose. Unter dem Einfluß des Colchicins erfolgt das Auftreten neuer Mitosen zwar ungestört; die Kernteilung dauert aber erheblich länger bzw. sie kommt überhaupt nicht mehr zum Abschluß. (Nach BUCHER.)

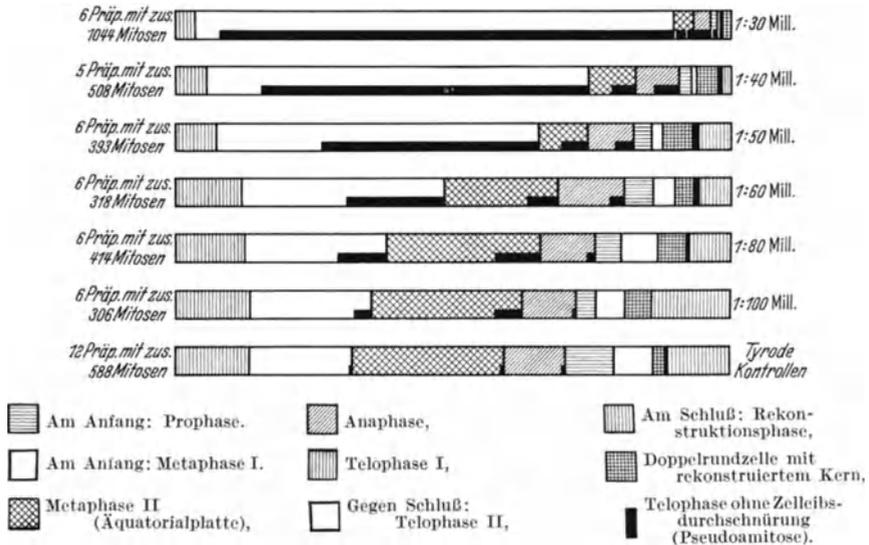
unter normalen Verhältnissen beginnen, daß sie aber im ersten Stadium der Metaphase blockiert werden (Abb. 48 a). DUSTIN prägte für diese in einem

bestimmten Stadium gestoppte Zellteilung den Ausdruck „Stathmokinase“. Eine weitere Entwicklung der Mitose zur Telophase und zurück zum Ruhekern ist unter dem Einfluß des Colchicins nicht möglich. Durch diese Fixierung gewisser Teilungsstadien wird auf den Gewebsschnitten eine gesteigerte Regeneration vorgetäuscht. Die Wirkung des Colchicins auf den Zellkern ist spezifisch. Einen ähnlichen, wenn auch morphologisch leicht unterscheidbaren Effekt auf



Abb. 48b. Blockierung der Mitosen in der Metaphase unter dem Einfluß von Colchicin (Gewebskulturen, Colchicinverdünnung 1:10 Millionen). Ausbildung pathologischer Mitosen (pyknotische Äquatorialplatten). [Aus O. BUCHER: Z. Zellforsch. 29, 300 (1939).]

die Karyokinese weisen nur noch Arsen und Trypoflavin auf, die von DUSTIN mit dem Colchicin zu einer Gruppe der *karyoklastischen Gifte* zusammengefaßt werden. Es ist jedoch zu betonen, daß weder das Arsen noch das Trypoflavin die Karyokinese in so starker Verdünnung zu beeinflussen imstande sind wie



Der prozentuale Anteil der pathologischen Mitosen in den verschiedenen Phasen ist durch einen dicken horizontalen Strich dargestellt.

Abb. 49. Ergebnisse der differenzierten Mitosenzählung fixierter Gewebekulturen, welche 9 Stunden unter dem Einfluß verschiedener Colchicinkonzentrationen gestanden haben.

das Colchicin. (In Gewebekulturen wirkt das Colchicin nach BUCHER noch in einer Verdünnung von 1:100 Millionen.)

Wir stellen somit fest, daß ein seit dem Altertum rein empirisch als Specificum gegen den Gichtanfall erkanntes Pharmakon in ganz elektiver Weise auf den Zellkern einwirkt. Die materia peccans der Gicht, die \bar{U} , stellt andererseits beim Menschen das Endprodukt des Zellkernstoffwechsels dar. Es erscheint daher naheliegend, die pharmakologische Wirkung des Colchicins mit dem Zellkernstoffwechsel in Beziehung zu bringen.

Voraussetzung dafür ist natürlich, daß bei Verabreichung der üblichen therapeutischen Dosen eine wirksame Konzentration in den Geweben erreicht wird. Dies scheint nun tatsächlich der Fall zu sein. Nehmen wir die übliche einmalige Dosis von 1 mg bei einem Körpergewicht von 70 kg an, so würde bei gleichmäßiger Verteilung des Colchicins auf das Blut und sämtliche Gewebe eine Gewebskonzentration von 1:70 Millionen erreicht. In Wirklichkeit ist die Verteilung keine gleichmäßige, indem die stärker vascularisierten Organe mehr erhalten als andere; doch wurde schon bei dieser Konzentration von 1 zu

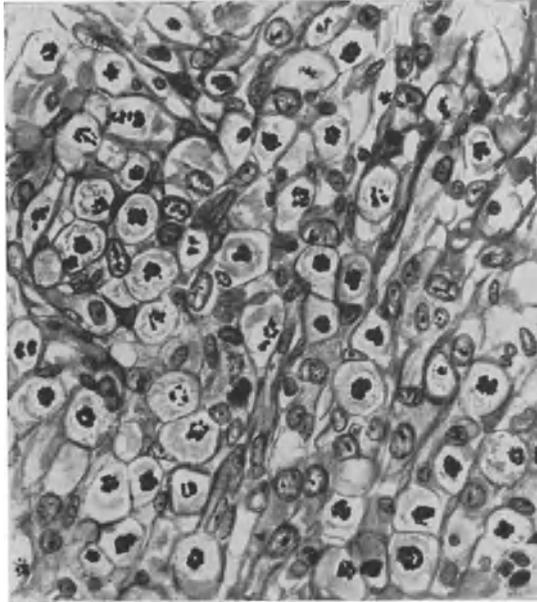


Abb. 50. Zahlreiche im Stadium der Metaphase blockierte Mitosen in einem Impfsarkom der Maus. $5\frac{1}{2}$ Stunden nach Injektion von 0,025 mg Colchicin. (Nach DUSTIN.)

70 Millionen in Gewebskulturen eine deutliche Wirkung des Colchicins auf die Karyokinese festgestellt.

Es ist somit anzunehmen, daß wir mit den üblichen therapeutischen Dosen den cytologischen Colchicineffekt, die Stathmokinese, auch beim Menschen erzeugen können. Dieser Effekt wird sich vor allem an den Organen auswirken, in welchen zahlreiche und häufig sich erneuernde Mitosen vorkommen. Zu diesen stark regenerierenden Organen gehören vor allem das Knochenmark, das lymphatische System, die Haut (Stratum germinativum) und die männlichen Geschlechtsdrüsen. Innerhalb des Knochenmarks zeigt die Erythropoese die lebhafteste Regeneration. Nach ROHR findet man im Sternalpunktat auf 1000 Erythroblasten 42 Mitosen, auf 1000 Vorstufen der weißen Blutzellen dagegen durchschnittlich nur $2\frac{1}{2}$ Mitosen. Eine Colchicinwirkung ist daher in erster Linie auf die Erythropoese zu erwarten. Tatsächlich wurde auch nach Colchicinverabreichung im Sternalpunktat eine leichte Zunahme der Metaphasen unter den Erythroblastenmitosen gefunden (LANDOLDT). Ebenso ist der von PAUL, BROWN und LIMARZI sowie von uns selbst und LANDOLDT festgestellte Abfall der Leukocyten bei Leukämie auf eine Mitosenhemmung zurückzuführen. Sehr eindrucksvoll ist die Zunahme der Mitosen im Krebsgewebe nach längerdauernder Colchicinverabreichung (vgl. Abb. 51—53, die uns freundlicherweise von Prof. ZUPPINGER-Zürich zur Verfügung gestellt wurden).

Bei der Erythropoese hat die Blockierung der Mitosen noch eine besondere Bedeutung insofern, als damit auch die Entkernung verhindert oder doch erschwert wird. Über das Schicksal der ausgestoßenen Kerne sind wir nicht genau

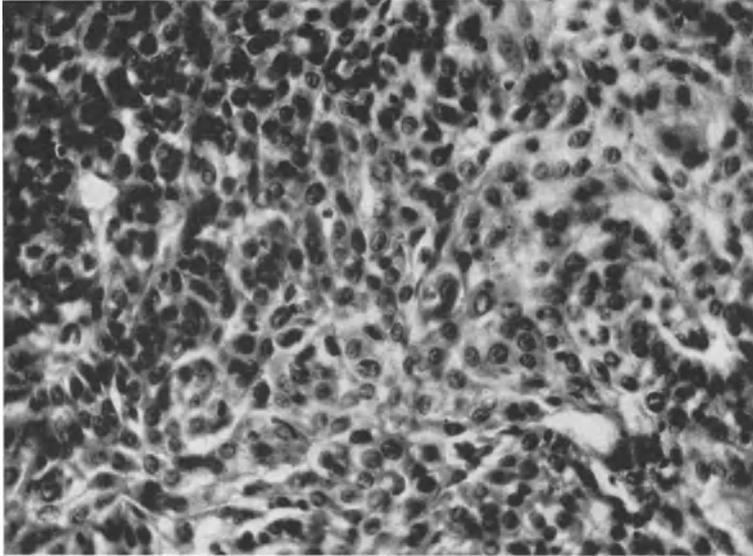


Abb. 51. Larynxcarcinom, 53jähriger Mann. Probeexcision *vor* Colchicinbehandlung. Nur ganz vereinzelte Mitosen. (Beobachtung von ZUPPINGER, Zürich. Unveröffentlicht.)

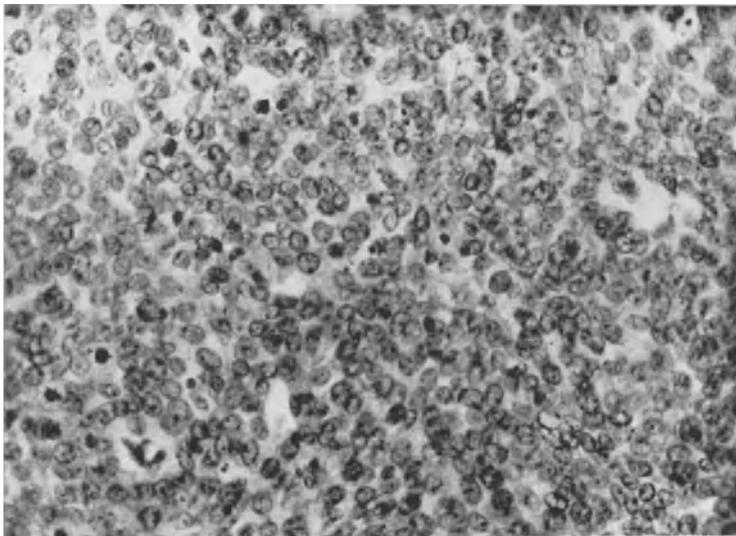


Abb. 52. Dasselbe Larynxcarcinom wie Abb. 51. Probeexcision *nach* Colchicinbehandlung (täglich 2—3 mg, Totaldosis 60 mg). Sehr zahlreiche, in der Metaphase blockierte Mitosen (vgl. Abb. 51). (Beobachtung von ZUPPINGER, Zürich. Unveröffentlicht.)

orientiert; sie müssen sehr rasch abgebaut werden, da man keine Anhäufung derselben im Knochenmark nachweisen kann. Chemisch entspricht aber der Auflösung der Kernsubstanz ein Abbau der Nucleinsäuren. Das Endprodukt dieses Abbaues ist die \bar{U} .

Den Nachweis, daß die Erythropoese tatsächlich in hervorragendem Maße an der Bildung der endogenen \bar{U} beteiligt ist, haben wir in einem der vorhergehenden Abschnitte zu erbringen versucht (vgl. S. 944). Das Colchicin müßte eine verminderte \bar{U} -Bildung zur Folge haben. Eine Reduktion der \bar{U} -Ausscheidung konnte allerdings *nicht* nachgewiesen werden. Möglicherweise liegen die Verhältnisse aber nicht so einfach, so daß sich eine verminderte Zellbildung vorerst nur in einer nicht näher faßbaren Senkung der \bar{U} -Konzentration im Gewebe äußern würde. Ein Einfluß des Colchicins auf die Blut- \bar{U} wurde bisher nicht mit Sicherheit nachgewiesen. Weitere Untersuchungen in dieser Richtung sind dringend notwendig. Die Feststellung von SCHROEDER und BAGINSKY, wonach bei der Katze die \bar{U} -Ausscheidung durch den *Dünndarm* (Ileum) unter dem Einfluß sehr hoher Colchicindosen eine mäßige Steigerung erfährt, ist wohl durch die Ausstoßung und den fermentativen Abbau der Kerntümmer in den LIEBERKÜHNSCHEN Drüsen zu erklären. Für die Deutung der spezifischen Wirkung des Colchicins im Gichtanfall kommt diese Mehrausscheidung durch den Darm kaum in Betracht, da sie quantitativ gegenüber der Ausscheidung durch die Nieren nicht ins Gewicht fällt und nur bei toxischen Colchicindosen nachgewiesen wurde.

Nehmen wir dagegen an, daß das Colchicin den Anfall endogener \bar{U} infolge seiner allgemeinen (morphologischen oder nur chemischen) Wirkung auf den Zellkern vorübergehend stoppe und daß darauf seine therapeutische Wirkung beim akuten Gichtanfall zurückzuführen sei, so stellt sich sogleich die weitere Frage: Wirkt das Colchicin deswegen gerade bei der Gicht so spezifisch, weil bei ihr ein pathologisch gesteigerter Nucleinsäureabbau gehemmt bzw. zur Norm zurückgeführt wird, oder aber wirkt es wie beim Gesunden hemmend auf einen normalen Nucleinsäureabbau, wodurch dem Organismus die Aufgabe, sich der überschüssigen \bar{U} zu entledigen, erleichtert wird?

Diese Frage ist für die Theorie der Gicht von prinzipieller Bedeutung. Sie kann auf Grund unserer heutigen Kenntnisse nicht entschieden werden. Hinweise für die erstere Möglichkeit, daß bei der Gicht eine gesteigerte endogene \bar{U} -Bildung stattfindet, wobei wiederum die Erythropoese eine wesentliche Rolle spielen müßte, liefert das gelegentliche Zusammentreffen von Polycythaemia vera und Gicht, ferner die Tatsache, daß zahlreiche Gichtpatienten eine Neigung zu *hohen Hämoglobinwerten* (110—125%) aufweisen. Nach unseren Erfahrungen trifft dies jedoch nicht für die *Mehrzahl* der Gichtkranken zu.

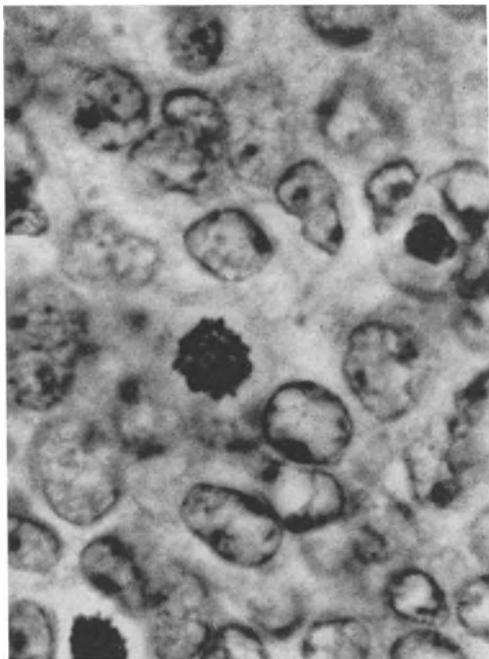


Abb. 53. Larynxcarcinom, 53jähriger Mann. Probeexcision nach Colchicinbehandlung. Derselbe histologische Schnitt wie Abb. 52 bei stärkerer Vergrößerung. Pyknotische Mitosen. (Beobachtung von ZUPPINGER, Zürich. Unveröffentlicht.)

Zusammenfassend stellen wir fest:

1. Das Colchicin ist das Specificum des akuten Gichtanfalles.
2. Von allen bekannten Stoffen wirkt das Colchicin am stärksten auf den Zellkern, nicht dagegen auf das Cytoplasma. Die Wirkung besteht in einer Blockierung der Mitosen in der Metaphase.
3. Die Harnsäure ist beim Menschen das Endprodukt des Zellkernstoffwechsels.
4. Im akuten Gichtanfall besteht eine Übersättigung der Gewebe und des Blutes mit Harnsäure.
5. Es wird die Hypothese aufgestellt, daß die therapeutische Wirkung des Colchicins durch dessen Einwirkung auf den Zellkernstoffwechsel bedingt sei.

L. Die Diagnose der Gicht.

Die Erkennung der Gicht kann außerordentlich leicht sein. Dank ihrer charakteristischen klinischen Symptome, vor allem der typischen Gichtanfalle, wurde die Krankheit, wie bereits erwähnt, schon sehr frühzeitig als nosologische Einheit erkannt und von ähnlichen Affektionen abgegrenzt. Nicht so selten erkennt man den Gichtkranken auf den ersten Blick: es genügt, seine Ohren anzuschauen, wobei allerdings berücksichtigt werden muß, daß nur etwa ein Drittel aller Gichtpatienten Ohrtophi aufweisen.

Diagnostische Schwierigkeiten bietet vor allem die chronisch verlaufende Form der Gicht. Aber auch die akut rezidivierenden Fälle werden oft nicht erkannt, sei es, daß die klinischen Symptome nicht in klassischer Form ausgeprägt sind, sei es, daß wegen des relativ seltenen Vorkommens der Krankheit gar nicht an sie gedacht wird.

Für die Erkennung der Gicht, sowohl der akuten wie der chronischen Form, ist zunächst die Berücksichtigung einiger *allgemeiner Gesichtspunkte* von Bedeutung:

1. Das Geschlecht. Über 90% aller Gichtiker sind *Männer*. Bei Frauen sei man daher mit der Diagnose Gicht sehr zurückhaltend!

2. Das Alter. Die Krankheit beginnt in der Regel im mittleren Lebensalter, in der großen Mehrzahl der Fälle *nach dem 35. Lebensjahr*. Vor der Pubertät ist praktisch mit dem Vorkommen von Gicht nicht zu rechnen. Auch nach dem 70. Lebensjahr ist der Beginn der Erkrankung äußerst selten.

3. Auffallend ist die Häufung der Anfälle in gewissen Jahreszeiten, vor allem im *Frühjahr*.

4. Die Heredität. Bei mehr als der Hälfte der Fälle ist das Vorkommen der Krankheit *auch bei andern Gliedern der Familie* nachweisbar. In den höheren Gesellschaftsschichten trifft dies sogar in etwa $\frac{3}{4}$ aller Fälle zu. Wenn auch zuzugeben ist, daß andere Arthritisformen ebenfalls familiär auftreten können, so ist diese Erscheinung bei der Gicht doch besonders ausgeprägt.

5. Die Konstitution. Die Krankheit befällt vorwiegend Männer von *pyknischem* Habitus, die sich bis zu deren Ausbruch einer robusten Gesundheit erfreuten. Es ist immerhin zu betonen, daß Ausnahmen von dieser Regel nicht selten vorkommen.

6. Der Beruf. Die Gicht findet sich mit besonderer Häufigkeit in gewissen Berufen (*Gastwirte, Bierbrauer, Metzger*), wo Überernährung und übertriebener Fleischgenuß eine Rolle spielen. Daneben kommt dem reichlichen Genuß alkoholischer Getränke als auslösendem Faktor eine wesentliche Bedeutung zu.

Die bisher erwähnten Momente sind zur Sicherung der Diagnose sehr wertvoll; ein *entscheidender*, diagnostischer Wert kommt ihnen jedoch nicht zu.

Als einziges, absolut pathognomonisches Symptom gelten auch heute noch die *Tophi*. Diese fehlen allerdings in der Mehrzahl der Fälle während der ersten Stadien der Krankheit, bilden sich aber im späteren Verlauf des Leidens mit großer Regelmäßigkeit aus, so daß sie im Durchschnitt etwa in der Hälfte aller Gichtfälle gefunden werden. Sie sind oft klein und müssen daher sorgfältig gesucht werden. Am häufigsten sind sie an der Ohrmuschel nachweisbar. Frisch entstandene *Tophi* können, besonders bei periartikulärer Lokalisation, Fluktuation zeigen, wobei sich durch Punktion die Natur der Schwellung ohne weiteres erkennen läßt. Zur Sicherung der Diagnose ist die so einfache Murexidprobe unerlässlich. In einzelnen Fällen erlaubt erst das Röntgenbild, *Tophi* zu erkennen (ossäre Lokalisation!). In der Regel kann indessen der röntgenologische Nachweis nicht als pathognomonisch gelten.

Außerordentlich wertvoll, wenn auch für sich allein nicht entscheidend, ist die Feststellung der *Hyperurikämie*. Sie kommt in etwa 70% aller Gichtfälle vor, bei wiederholten Untersuchungen zweifellos noch häufiger. Werte über 4 mg-% nach mindestens 3 Tagen purinarmer Kost — eine einwandfreie Technik vorausgesetzt — sind als sicher erhöht zu betrachten. Dabei muß jedoch berücksichtigt werden, daß *Hyperurikämie* auch bei nichtgichtischen Krankheiten vorkommt (Niereninsuffizienz, Leukämie, Pneumonie usw.). *Es gibt sowohl Hyperurikämie ohne Gicht als auch Gicht ohne Hyperurikämie*. Trotz dieser Einschränkung ist die Feststellung einer *Hyperurikämie* für die Diagnose Gicht mindestens so wichtig wie z. B. der Nachweis der Hypochlorämie für die Erkennung der ADDISONschen Krankheit.

Andere, den \bar{U} -Stoffwechsel betreffende Untersuchungen sind für die Diagnose der Gicht von untergeordneter Bedeutung. Dies trifft vor allem für die \bar{U} -Ausscheidung zu, die sich bei Arthritis urica als sehr schwankend erweist. Ein gewisser diagnostischer Wert kommt noch am ehesten dem Nachweis der sog. \bar{U} -Flut zu, die im unmittelbaren Anschluß an den akuten Anfall oder schon während desselben auftritt.

Purinbelastungen sind für die Diagnose der Gicht von zweifelhaftem Wert. Wenn auch im allgemeinen die Ausscheidung der exogenen \bar{U} bei Gichtikern weniger vollständig und rasch erfolgt als bei Gesunden, so kommen doch nicht selten Ausnahmen von dieser Regel vor, so daß sich der Aufwand an Laboratoriumsarbeit, welchen diese Untersuchungen erfordern, für bloß diagnostische Zwecke kaum lohnt. Vollständig unbrauchbar für die Erkennung der Krankheit ist der Versuch, durch Purinbelastung einen Anfall auszulösen. Nach unserer Erfahrung, die mit derjenigen anderer Autoren übereinstimmt, gelingt es nur ausnahmsweise, durch hohe Purinzufuhr eine Attacke hervorzurufen.

Sehr viel wichtiger für die Diagnose ist das Ergebnis der *Colchicintherapie*. Eine prompte Reaktion der Gelenkschmerzen auf Colchicin in üblicher Dosierung, d. h. erhebliches Nachlassen der Schmerzen schon am ersten Tag der Behandlung, spricht in hohem Grade für die gichtische Natur der Gelenkaffektion, während die Wirkungslosigkeit dieser Therapie, d. h. keine Besserung der Gelenkschmerzen nach mehreren Tagen, die Annahme einer Gicht wenig wahrscheinlich macht.

Wenn wir uns nach dieser summarischen Darstellung der allgemeinen Gesichtspunkte, die für die Diagnose der Gicht begleitend sind, der *Differentialdiagnose des akuten Anfalls* zuwenden, so sind vorerst folgende charakteristische Besonderheiten desselben zu beachten:

1. Seine *Auslösung* durch sehr oft geringfügige Traumata, ja sogar durch längeres Gehen usw., also äußere Einwirkungen, die in keinem Verhältnis stehen zur Intensität der Gelenkreaktion. Ferner die Auslösung durch kulinarische Exzesse, wobei freilich weniger die Menge der genossenen Speisen, als vielmehr

gewisse, individuell verschiedene Allergene maßgebend sind (gewisse Weine und Fleischsorten, Tomaten, Spargeln usw.). Weiter ist zu beachten die Auslösung des Anfalls durch ketogene Diät, durch gewisse Medikamente (Leberextrakt, Gynergen, Decholin, Salyrgan usw.), durch eine Operation, durch psychische Einflüsse usw.

2. Die *Lokalisation* des ersten Anfalls in der Mehrzahl der Fälle (etwa 70%) im *Metatarsophalangealgelenk der Großzehe*. Selbst wenn dieses Gelenk anfänglich verschont bleibt, wird es doch später fast immer befallen. Auch abgesehen vom Großzehengelenk zeigt sich eine ausgesprochene *Bevorzugung der kleinen, distalen Gelenke*, während die *Wirbel- und Hüftgelenke fast stets verschont bleiben*.

3. Die *relativ kurze Dauer des Anfalls* im Beginn der Erkrankung und die *vollständige Wiederherstellung der Gelenkfunktion nach dem Anfall*.

4. Der bemerkenswert *rezidivierende* Charakter der Arthritis urica, wie er in diesem Maße kaum einer andern Gelenkaffektion eigen ist.

5. Die *maximal ausgebildeten lokalen Erscheinungen*, besonders die Intensität des Gelenkschmerzes, aber auch der an einen Absceß erinnernden Rötung und Schwellung, die in einem gewissen Gegensatz stehen zu den relativ geringen Allgemeinsymptomen (Fieber während der ersten Anfälle fehlend oder nur geringfügig).

Diese kennzeichnenden Erscheinungen des akuten Gichtanfalls werden in den meisten Fällen die Abgrenzung desselben gegen die differentialdiagnostisch in Betracht kommenden andern Gelenkaffektionen ermöglichen:

Zeigt sich ein *einziges Gelenk* befallen, wie es im Beginn des Leidens die Regel ist, so kommen, besonders bei Lokalisation am Fuß, *traumatische Gelenkschädigungen*, Kontusionen und Distorsionen, in Betracht. Die Differentialdiagnose kann dadurch erschwert werden, daß, wie erwähnt, nicht selten ein leichtes Trauma einem echten Gichtanfall vorausgehen kann. Dabei ist aber zu beachten, daß die Intensität der Gelenkentzündung im Gichtanfall im Verhältnis zu dem meist indirekten vorausgegangenen Trauma, ungewöhnlich groß ist. Selbstverständlich soll nicht unterlassen werden, nach frühern Anfällen zu fragen. Im Zweifelsfalle kann der Erfolg der Colchicintherapie zur Klärung der Diagnose beitragen.

Die Verwechslung des akut entzündeten Gichtgelenkes mit einem *Absceß* oder einer *Phlegmone* ist wegen der starken Lokalsymptome verständlich. Der akute, unvermittelt einsetzende Schmerz des Anfalls, das Fehlen jeglicher Eintrittspforte für die vermutete Infektion, werden neben den bereits angeführten Kennzeichen der Gichtattacke in der Regel die Unterscheidung gestatten.

Die *akute gonorrhöische Monarthritis* lokalisiert sich nicht ganz selten im Großzehengelenk. Die meist prompte Reaktion auf Sulfanilamidderivate (Cibazol) einerseits, die fehlende Ansprechbarkeit auf Colchicin andererseits, werden für die Sicherung der Diagnose verwertet werden können.

Wir haben selbst einen Fall von akuter Monarthritis im Großzehengelenk beobachtet bei einem 22jährigen Soldaten, der eine Ruhr durchgemacht hatte. Für die Erkennung dieser *postdysenterischen Arthritis* (Ruhrreumatismus) werden das gleichzeitige Vorkommen einer Conjunctivitis und Urethritis (REITERSche Trias), sowie die Agglutination auf Ruhrbacillen, wesentlich in Betracht fallen.

Daß auch andere akute Arthritisformen, die Osteoarthrosis deformans mitbegriffen, gelegentlich das Großzehengelenk befallen können, ist selbstverständlich. In der Regel sind dann aber auch andere Gelenke ergriffen. Für die Differentialdiagnose kann das Röntgenbild Anhaltspunkte geben.

In Ländern, wo die Gicht relativ häufig vorkommt und daher eher zu oft als zu wenig diagnostiziert wird, spielen *statische Fußbeschwerden* in der

Differentialdiagnose eine nicht unwichtige Rolle. Dies trifft vor allem zu für Fälle, bei denen die Beschwerden in den Mittelfußknochen oder in der Ferse lokalisiert sind. LLEWELYN berichtet von Patienten, die sehr ungehalten waren, als bei ihnen statt der vermeintlichen Gicht, des „morbus minorum“, nur ein Hallux valgus oder eine Hammerzehe mit entzündlicher Reaktion, oder sogar ein gewöhnlicher Plattfuß festgestellt wurde. Der Pes planus kann bekanntlich ziemlich akut in ein schmerzhaftes Stadium eintreten.

Endlich ist bei unklaren Gelenkbeschwerden am Fuß, wo Gicht in Frage kommen könnte, auch an *tuberkulöse* Gelenk- und Knochenprozesse zu denken.

Die bisherigen Ausführungen beziehen sich auf die akute gichtische Monoarthritis. Das gleichzeitige Befallensein mehrerer Gelenke im ersten Anfall ist eine seltene Ausnahme; bei spätern Attacken aber wird es häufig angetroffen. Die Erkennung dieser *akuten gichtischen Polyarthritis* ist schwieriger als diejenige der Monoarthritis urica, weil bei ihr oft nicht an Gicht gedacht wird. Differentialdiagnostisch kommt in erster Linie die *Polyarthritis rheumatica acuta*, der Rheumatismus verus, in Frage. Zur Unterscheidung sind wieder die bereits erwähnten allgemeinen Charakteristica der Gicht von Wert, wobei wir, außer auf die Tophi und die Hyperurikämie, besonders auf das Alter (vorwiegend jüngere Patienten beim Rheumatismus, über 35jährige bei der Gicht) und das Geschlecht (Frauen etwa gleich häufig befallen wie Männer beim Rheumatismus) hinweisen möchten. Die Anamnese wird bei der Polyarthritis urica in der Regel frühere Anfälle mit Beteiligung des Großzehengelenkes ergeben. Unter den Allgemeinerscheinungen zeigt das *Fieber* bei Rheumatismus verus meistens höhere Werte als dasjenige bei der Gicht, deren Anfälle trotz heftigster Lokalreaktion oft subfebril oder mit nur mäßigen Temperatursteigerungen verlaufen. Der profuse *Schweißausbruch*, welcher die rheumatische Polyarthritis kennzeichnet, *fehlt* in der Regel im Gichtanfall.

Die *Senkungsgeschwindigkeit der Erythrocyten* läßt sich dagegen für die Differenzierung nicht verwerten, da sie in der Regel bei beiden Affektionen stark erhöht ist. Ebensovienig eignet sich das *Blutbild* für eine Unterscheidung. Die *Lokalsymptome* sind beim Gichtanfall meist stärker ausgeprägt. Dies trifft nicht nur für die Rötung und Schwellung zu, die, im Gegensatz zum Rheumatismus, oft von einer Schuppung gefolgt ist, sondern vor allem auch für den Schmerz. Während bei der Polyarthritis rheumatica die Schmerzen vorwiegend bei Bewegung sich einstellen, sind sie bei der Gicht auch in vollkommener Ruhe von einer oft unerträglichen Heftigkeit. Die Lokalisation der Gelenkaffektion kann für die Unterscheidung insofern verwertet werden, als der Rheumatismus verus die großen, die Gicht die kleinen, distalen Gelenke bevorzugt. Die Dauer eines Schubes beträgt bei der Polyarthritis rheumatica in den meisten Fällen 1 bis 6 Wochen, während die polyartikulär auftretende, meist schon fortgeschrittene Gicht in der Regel Anfälle von längerer Dauer ($1\frac{1}{2}$ —3 Monate) aufweist. Das *Herz* ist beim akuten Gelenkrheumatismus sehr oft in spezifischer Weise, schwer und unmittelbar, in Mitleidenschaft gezogen, wogegen die Herzaaffektionen bei der Gicht uncharakteristische Späterscheinungen des Leidens darstellen. Schließlich kann für die Differentialdiagnose zwischen Gicht und Rheumatismus verus auch die Therapie verwendet werden, wobei wir aber dem Colchicinerfolg bei gichtischer Erkrankung mehr Gewicht beilegen möchten als dem Salicylerfolg bei der Arthritis rheumatica.

Die Erkennung der *sog. chronischen Gicht* kann an die Diagnostik höhere Anforderungen stellen als diejenige der akuten, da ihre klinischen Erscheinungen weniger charakteristisch sind. An Stelle der akuten Anfälle, die von einem beschwerdefreien Intervall gefolgt waren, treten milder verlaufende, aber um so

länger anhaltende Exacerbationen eines nie ganz zur Ruhe kommenden und mit dauernden Funktionsstörungen einhergehenden Gelenkleidens. In der Regel sind mehrere Gelenke, und zwar wiederum vorwiegend die distalen, befallen; eine chronische *Monarthritis urica* gehört zu den Seltenheiten. In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle entwickelt sich diese chronische Verlaufsform nach jahrelangem Bestehen einer akut rezidivierenden Gicht. Die *Anamnese* ist daher für die Erkennung der gichtischen Natur eines chronischen Gelenkleidens von größter Bedeutung. Nicht selten liegen aber die akuten Anfälle weit zurück oder waren nie typisch ausgeprägt, so daß erst auf eingehendes Befragen eine den Fall aufklärende Auskunft zu erlangen ist.

Die Diagnose der fortgeschrittenen chronischen Gicht wird dadurch erheblich erleichtert, daß sich, viel häufiger als bei der akuten, *Tophi* nachweisen lassen. Dieses Krankheitsstadium entspricht im wesentlichen der „goutte tophacée“ CHARCOTS, bzw. der „tophaceous gout“ von DUCKWORTH. Beide Autoren unterscheiden allerdings noch eine weitere (viscerale) Form der chronischen Gicht, die heute, mit wenigen Ausnahmen, von der Gicht abgetrennt werden dürfte (LLEWELLYN).

Differentialdiagnostisch kommen vor allem die unspezifischen, ätiologisch mehrheitlich noch unangeklärten chronischen Gelenkaffektionen in Betracht, in erster Linie die so häufige *Osteoarthritis deformans* (früher als Arthritis deformans bezeichnet). Die unter dieser Benennung zusammengefaßten Gelenkerkrankungen bilden keine nosologische Einheit und entwickeln sich zum Teil sekundär nach traumatischen oder entzündlichen Gelenkschädigungen, häufiger jedoch als primäres, genuines Leiden. Dasselbe tritt, wie die Gicht, meist im mittleren und höheren Alter auf (in der Regel nach dem 40. Lebensjahr). Der Beginn der Krankheit ist in der Mehrzahl der Fälle schleichend, jedenfalls weniger akut und unvermittelt als bei der Gicht. Beide Geschlechter werden etwa gleich häufig befallen. Die Osteoarthritis deformans ist meistens polyartikulär, zeigt aber eine ausgesprochene Neigung, sich auf wenige Gelenke zu lokalisieren, wobei, im Gegensatz zur Gicht, die Hüft-, Knie-, Schulter- und Wirbelgelenke bevorzugt werden. Die örtlichen Erscheinungen sind nicht so ausgeprägt wie bei der Gicht: die Haut zeigt nie die *dunkelrote* Verfärbung wie beim Gichtgelenk; die knöchernen Randwülste fühlen sich derber an als die Gelenktophi und sind gegen die Unterlage nicht verschieblich. Es ist außerdem zu beachten, daß diese knöchernen Randwülste an das Gelenk gebunden sind, während die Tophi sich wohl in dessen Nähe ausbilden, meistens aber deutlich von ihm abgrenzbar sind. So enorme Verunstaltungen der Hände und Füße, wie sie die Tophusgicht hervorrufen kann, kommen bei der Osteoarthritis deformans nie vor. Von großer Bedeutung für die Diagnose ist das *Röntgenbild*, das, abgesehen vom Anfangsstadium, wertvolle Anhaltspunkte für die Unterscheidung liefert.

Als Sonderformen der chronischen deformierenden Gelenkerkrankungen sind noch die *Ochronose* (Osteoarthritis alcaptonurica), sowie das *Blutergelenk* (Osteoarthritis haemophilica) zu erwähnen. Die von DUCKWORTH und RIEKEN behauptete Beziehung zwischen gichtischer und hämophiler Erbanlage trifft, zum mindestens für die in der Schweiz zur Beobachtung gelangten Hämophiliefälle, nicht zu.

Die sog. *neuropathischen Arthropathien* (Tabes und Syringomyelie) unterscheiden sich von der chronischen Gicht vor allem durch ihre relative Schmerzlosigkeit.

Von der deformierenden Osteoarthritis scharf zu trennen sind eine Reihe chronischer Gelenkaffektionen, bei denen entzündliche Veränderungen im Vordergrund stehen. Zu ihnen gehört die *primär chronische Polyarthritis*, welche, wie die Gicht, die distalen, kleinen Gelenke bevorzugt, sich jedoch schleichend

entwickelt und vorwiegend Frauen nach der Menopause befällt. Subluxationen und Deviationen können erhebliche Verunstaltungen zur Folge haben. Die *sekundär chronische Polyarthrit*s, die sich im Anschluß an einen akuten Gelenkrheumatismus ausbilden kann, betrifft im Gegensatz zur Gicht in der Regel die großen Gelenke, während die kleinen, distalen, erst im späteren Verlauf ergriffen werden. Das Röntgenbild gestattet bei dieser Affektion eine weniger sichere Unterscheidung gegenüber der Gicht als bei der Osteoarthrosis deformans, da die Mitbeteiligung des Knochens viel weniger ausgesprochen ist als bei letzterer Affektion.

Auch die *BECHTEREWSche ankylosierende Arthritis*, welche durchaus nicht bloß die Wirbelsäule, sondern, wie schon *PIERRE MARIE* und *STRUEMPELL* betont haben, auch die proximalen und distalen Extremitätengelenke befällt, kann gelegentlich differentialdiagnostisch gegenüber der Gicht in Frage kommen, wie folgender von uns beobachteter Fall zeigt:

R. H., 57jähriger Kaufmann, litt mit 21 Jahren im Militärdienst zum ersten Mal an äußerst schmerzhafter Schwellung und Rötung des Kleinzehengelenkes rechts. Darauf Schwellung des rechten Hand- und Kniegelenkes. Mit 28 Jahren, angeblich nach leichtem Unfall, erstmals Schmerzen in der Lenden- und Halswirbelsäule. In den folgenden Jahren immer wiederkehrende Gelenkschmerzen von wechselnder Heftigkeit, so daß Pat. insgesamt, wie er ausgerechnet hat, 20000 Salalgintabletten einnahm. Mit 56 Jahren traten plötzlich heftige Schmerzen im rechten Großzehengrundgelenk auf, so daß Pat. seinen Schuh aufschneiden ließ. Im Bett konnte er das Gewicht der Decke nicht ertragen. Die Schmerzen hielten wochenlang an. Tophi nicht nachweisbar. Blut- \bar{U} bei wiederholter Kontrolle niedrig (1,9 mg-%). Die Röntgenaufnahme der Wirbelsäule ergab eine Verköcherung der vorderen und hinteren Längsbänder (Morbus Bechterew).

Bemerkenswert an diesem Fall ist der Beginn des Leidens in einem Zehengelenk und auch das spätere Befallensein des Großzehengelenkes, ferner die Akuität der Gelenkentzündung, welche derjenigen eines Gichtanfalls nicht nachstand. Zweifel an der Diagnose mußten die Mitbeteiligung der Wirbelsäule, die niedrigen \bar{U} -Werte im Blut und das Fehlen von Tophi erwecken; die definitive Klärung der Diagnose erfolgte durch das Röntgenbild.

Gelenkgeschwülste, vor allem die Gelenkhondromatose, können auf den ersten Blick einer Tophusgicht ähnlich sehen. Die Anamnese, das Fehlen schmerzhafter Entzündung, gestatten jedoch ohne weiteres die Unterscheidung.

M. Die Theorie der Gicht.

KREHL schloß 1932 seine Ausführungen über die Entstehung der Gicht mit den Worten: „Von einer Theorie der Krankheit, von einem Verständnis auch nur der hauptsächlichsten Vorgänge, kann noch keine Rede sein, weil zu viele Unterlagen fehlen. Von den Komplikationen schweigen wir völlig. Meines Erachtens ist es für die Weiterentwicklung unserer Kenntnisse eher gefährlich, jetzt schon Theorien aufzustellen, denn bei dieser Dürftigkeit der Grundlagen werden dann die Vorstellungen leicht in einseitige Bahnen gelenkt.“ Diese Resignation entspricht durchaus dem alten Witzwort französischer Ärzte: Les dieux seuls connaissent la cause de la goutte. — Tatsächlich sind wir über die Pathogenese der Gicht noch nicht annähernd so gut orientiert wie z. B. über diejenige des Diabetes mellitus.

Die Gefahr, durch ungenügend begründete Theorien der weiteren Forschung mehr zu schaden als zu nützen, kann jedoch vermieden werden, wenn zwischen Tatsachen und Hypothesen scharf unterschieden wird. Wir werden uns im folgenden darauf beschränken, die wichtigsten Tatsachen nochmals hervorzuheben, sie mit den bisherigen Auffassungen über das Wesen der Gicht zu konfrontieren und auf neuere Erklärungsmöglichkeiten hinzuweisen.

A. Die Gicht ist gleichzeitig Stoffwechsel- und Anfallskrankheit. Bei der *Stoffwechselanomalie* kann unterschieden werden zwischen *humoralen* und *cellulären* bzw. *lokalen* Störungen, wobei erstere naturgemäß der Erforschung besser zugänglich sind als letztere. Seitdem WOLLASTON in den gichtischen Tophi und Gelenken \bar{U} nachgewiesen hat, beansprucht die Störung des Purinstoffwechsels das größte Interesse. Folgende Tatsachen sind in dieser Hinsicht von Bedeutung:

Der \bar{U} -Spiegel im Blut ist bei der überwiegenden Mehrzahl der Gichtpatienten gegenüber der Norm erhöht. *Dauernd* niedrige Blut- \bar{U} -Werte werden bei der Gicht kaum je gefunden. Die \bar{U} -Werte im Blut stehen im Gleichgewicht mit denjenigen der interstitiellen Gewebsflüssigkeit. *Die Gicht ist somit durch eine \bar{U} -Retention in Blut und Geweben gekennzeichnet.* Die Neigung, \bar{U} zu retinieren, kommt bei den Purinbelastungen in der Regel deutlich zum Ausdruck. Im Urin lassen sich im Intervall zwischen den Anfällen *normale* oder *unternormale* tägliche \bar{U} -Mengen nachweisen. Während des Gichtanfalls, oder im Anschluß daran setzt eine *\bar{U} -Flut* ein, deren Ausmaß eine vorbestehende \bar{U} -Stauung in den Geweben zur Voraussetzung hat. Die Fähigkeit der Nieren, \bar{U} auszuschcheiden bzw. zu konzentrieren, wird bei unkomplizierter Gicht meist intakt gefunden. Am deutlichsten tritt die Tatsache während der \bar{U} -Flut des Anfalls in Erscheinung, wo die höchsten beim Normalen beobachteten Konzentrationsleistungen (vgl. Clearance-Bestimmungen) festgestellt werden können.

Wie lassen sich diese Tatsachen verstehen? Für die Entstehung der *Hyperurikämie*, der in der Pathogenese der Gicht eine entscheidende Rolle zufällt, kommen drei Möglichkeiten in Betracht: 1. vermehrte Bildung der \bar{U} , 2. verminderter Abbau und 3. ungenügende Ausscheidung derselben.

ad 1. Krankheiten, die mit einer *gesteigerten \bar{U} -Produktion* einhergehen, sind häufiger mit Gicht vergesellschaftet, als bei einem bloß zufälligen Zusammentreffen zu erwarten wäre. Nachdem wir nachweisen konnten, daß die endogene \bar{U} mindestens zu einem Drittel bis zur Hälfte von der Erythropoese stammt, ist eine vermehrte Bildung derselben vor allem bei Fällen mit gesteigerter Regeneration der roten Blutzellen zu suchen (Polycytämie, hämolytischer Ikterus, Perniciosa im Anschluß an die Lebertherapie, Blutungsanämien usw.). Bei allen diesen Affektionen sind Gichtanfälle beobachtet worden, ebenso bei der Leukämie, sowie bei der Akromegalie, die ebenfalls mit einer Steigerung der endogenen \bar{U} einhergehen. Eine vermehrte \bar{U} -Produktion scheint somit das Manifestwerden der Gicht zu *begünstigen*. — Die soeben angeführten Krankheiten kommen jedoch durchaus nicht regelmäßig mit Gicht kombiniert vor; sie sind auch nur in einem verhältnismäßig kleinen Prozentsatz aller Gichtfälle nachweisbar. Es erhebt sich daher die Frage, ob auch bei der Gicht, welche ohne Begleitkrankheiten einhergeht, die Hyperurikämie durch eine vermehrte Bildung der \bar{U} verursacht werden kann. SCHITTENHELM und BRUGSCH haben von jeher die Ansicht vertreten, daß bei der Gicht eine Störung des intermediären Purinstoffwechsels vorliege. Diese Auffassung hat durch die Untersuchungen von KÜHNAU und SCHIERING, welche im Gegensatz zu THANNHAUSER eine Vermehrung der Nukleotide im Blut von Gichtpatienten feststellten, eine Stütze erhalten. — Alle Gichttheorien, welche auf einer Überproduktion der \bar{U} als Ursache der Hyperurikämie fußen, stehen jedoch im Widerspruch mit der bereits erwähnten Tatsache, daß die \bar{U} -Ausscheidung bei der Gicht gegenüber der Norm nicht erhöht, sondern eher erniedrigt ist.

ad 2. Die Entstehung der Hyperurikämie durch *verminderten Abbau der \bar{U}* hat eine quantitativ in Betracht fallende Urikolyse beim Gesunden zur Voraussetzung. Dabei käme nicht nur der Abbau zu Allantoin wie beim Säugetier in Frage, sondern auch derjenige zu Kreatin und Harnstoff. Wir haben die Gründe, welche gegen die Annahme eines mengenmäßig zu berücksichtigenden

\bar{U} -Abbaues beim Menschen sprechen, bereits ausführlich dargelegt. Darnach fällt unseres Erachtens diese Erklärungsmöglichkeit der Hyperurikämie dahin.

Die unter 1 und 2 erwähnten Möglichkeiten beziehen sich auf den *intermediären* Purinstoffwechsel. Ein zwingender Beweis für eine Störung desselben bei der Gicht ist unseres Erachtens bisher nicht erbracht worden.

ad 3. Die dritte Möglichkeit, nämlich die *verminderte \bar{U} -Ausscheidung*, bleibt schon per exclusionem die wahrscheinlichste Erklärung der Hyperurikämie. Über den näheren Mechanismus derselben sind im Laufe der Zeit verschiedene Auffassungen zur Diskussion gestellt worden. Nach neueren Untersuchungen kann weder die Annahme einer anatomischen Läsion der Niere (GARROD), noch diejenige einer funktionellen Schädigung dieses Organs aufrecht erhalten werden. Die modernen Nierenfunktionsprüfungen ergeben in den Anfangsstadien der Gicht Resultate, die sich in keiner Weise von den bei *Gesunden* erhaltenen unterscheiden. Wie läßt sich diese Tatsache mit dem Postulat einer Verminderung der \bar{U} -Ausscheidung als Erklärung der Hyperurikämie in Einklang bringen? Die Untersuchungen von QUICK u. a. haben gezeigt, daß die \bar{U} -Ausscheidung auch bei gesunder Niere starken Schwankungen unterliegt und von zahlreichen *extrarenalen Faktoren* beeinflusst wird. Sie sinkt beispielsweise erheblich ab bei Erhöhung des Milchsäurespiegels im Blut infolge intensiver körperlicher Arbeit, infolge Herzinsuffizienz, Leberschädigung usw. (vgl. S. 973). Dadurch wird die scheinbar paradoxe Beobachtung verständlich, daß auch bei völlig gesunder Niere eine \bar{U} -Retention zustande kommen kann, und es erscheint naheliegend, die *Ursache auch der gichtischen Hyperurikämie außerhalb der Niere zu suchen*. Möglicherweise liegt der Gicht eine zweite, bisher noch nicht näher erfaßte Stoffwechselanomalie zugrunde, welche die Herabsetzung der \bar{U} -Ausscheidung bedingt. Die \bar{U} wäre sodann als bloßer Indicator dieser primären Störung aufzufassen. In diesem Zusammenhang sei auch auf die Beobachtung von ELVEHJEM und Mitarbeitern hingewiesen, die bei experimentellem Zinkmangel eine isolierte \bar{U} -Retention im Blut feststellten. Die von TALBOTT und COOMBS beobachteten periodischen Schwankungen des Wasser- und Mineralstoffwechsels sind dagegen wahrscheinlich als *Folgerscheinung* der gichtischen Stoffwechselstörung aufzufassen.

Wenn wir den primären Sitz der gichtischen Stoffwechselstörung somit nicht in die Niere verlegen möchten, so müssen wir andererseits zugeben, daß für eine anderweitige Lokalisation bis jetzt keine genügenden Anhaltspunkte vorliegen. Die Situation ist in dieser Hinsicht analog derjenigen einer andern Stoffwechselkrankheit, der Nephrose: auch dort wurde anfänglich die Niere in den Mittelpunkt der Pathogenese gestellt, eine Auffassung, die heute verlassen ist, ohne daß aber der Sitz der Störung lokalisiert werden konnte.

Zusammenfassend sind somit die humoralen Störungen bei der Gicht — was die \bar{U} anbetrifft — zwar schon weitgehend festgelegt, aber in ihrer Pathogenese noch durchaus nicht geklärt. Die Gichtforschung steht heute noch auf einem Stadium, auf dem sich die Diabetes mellitus-Forschung vor der Entdeckung von MERING und MINKOWSKI befand.

Was die *lokalen, cellulären* Veränderungen der Gicht anbetrifft, so sind sie noch weniger klargelegt als die humoralen. Die chemische Analyse der Ablagerungen ergibt zur Hauptsache Natrium- und Kaliumurat, oft auch Calciumurat und andere Beimischungen, die quantitativ nicht in Betracht kommen.

Es ist sehr naheliegend, diese Ablagerungen mit der Hyperurikämie in Zusammenhang zu bringen. Die Tatsache, daß Hyperurikämie ohne Gicht (bei Leukämie, Nephritis usw.), sowie Gicht ohne Hyperurikämie vorkommt, spricht unseres Erachtens nicht gegen die Annahme einer solchen Beziehung. Es ist nicht zu übersehen, daß bei Schrumpfnieren in etwa der Hälfte der Fälle

Uratablagerungen in den Gelenken (ohne Gichtanfälle) gefunden werden und daß andererseits bei echter Gicht die Steigerung der Blut- \bar{U} auf die Dauer kaum je vermißt wird. Die typischen Ablagerungsstätte der Urate: Gelenkknorpel, Sehnen usw. sind durch ihre Gefäßarmut, dem dadurch bedingten, langsamen Säftestrom, die hohe Natriumkonzentration (Knorpel), die Reibung und Abkühlung (Ohrmuschel!), schon *beim Gesunden* für das Ausfallen der Urate disponiert. Sind diese Prädilektionsstellen bei der Gicht noch auf besondere Art verändert und dadurch für die Ablagerungen der Urate geeignet? Die pathologische Anatomie liefert keine Anhaltspunkte für eine den Ablagerungen vorausgehende Schädigung (POMMER). Die Ansicht EBSTEINS, daß die Urate nur in primär nekrotischem Gewebe ausfallen, ist heute nicht mehr haltbar. LICHTWITZ, der sich vor allem auf die Krystallform der Urate stützt, nimmt daher funktionelle, histologisch nicht faßbare Veränderungen an, eine Auffassung, die weder zu beweisen, noch zu widerlegen ist. Es scheint uns jedoch nicht angebracht, derartige hypothetische Veränderungen *allein* für die Ablagerung verantwortlich zu machen und der \bar{U} -Retention im Blut jegliche Bedeutung für die Entstehung der Uratdepot abzusprechen, wie dies GUDZENT getan hat.

B. Das klinische Bild der Gicht, die in ihrem typischen Verlauf eine ausgesprochene *Anfallskrankheit* darstellt, läßt sich durch die Stoffwechselstörung allein nicht restlos verstehen:

Zwischen dem Blut- \bar{U} -Spiegel und dem Auftreten der Gichtanfälle bestehen durchaus keine festen Beziehungen, wie etwa zwischen dem Blut-Calcium-Spiegel und der Auslösung tetanischer Anfälle. — Subcutane Tophi entstehen erfahrungsgemäß meist völlig schmerzlos. Wahrscheinlich bilden sich auch die Uratherde im Gelenkknorpel nicht während, sondern unbemerkt *vor* dem Anfall aus. Jedenfalls ist nach den spärlichen autoptischen Befunden die zeitliche Beziehung zwischen Gichtanfall und Uratablagerung ins Gelenk durchaus nicht gesetzmäßig. Ein weiteres Argument, welches die Monopolstellung der \bar{U} in der Pathogenese der Gicht erschüttert, ist die immer wieder gemachte Beobachtung, daß Purinbelastungen, sogar bei intravenöser Injektion von \bar{U} , nur selten Anfälle auslösen. Andererseits kann auch nach monatelang verabreichter purinfreier Kost eine Gichtattacke auftreten.

Hier hat nun die *Allergielehre* neues Licht gebracht. Es ist heute nicht mehr daran zu zweifeln, daß Gichtanfälle durch allergische Mechanismen *ausgelöst* werden können, wenn auch ebenso sicher feststeht, daß daneben noch andere auslösende Ursachen vorkommen. Diese Vielheit auslösender Faktoren findet sich auch beim Asthma bronchiale, bei der Urticaria, beim QUINCKESchen Ödem, bei der Migräne usw.; BERGER hat aus diesem Grunde diese Affektionen zum *fakultativ* allergischen Formenkreis gezählt. Es wäre nun denkbar, daß bei vorbestehender gichtischer Stoffwechselstörung mit bereits erfolgter Uratablagerung in ein Gelenk eine allergische Reaktion die Form eines akuten Gichtanfalles annehmen würde. Über den Zusammenhang zwischen Allergie und gichtischer Stoffwechselstörung sind indessen — wie wir betonen möchten — nur Vermutungen möglich. Erbbiologische Untersuchungen haben gezeigt, daß die gichtische und allergische Erbanlage häufig beim gleichen Individuum nachweisbar sind. Eine gemeinsame Erbanlage ist jedoch auszuschließen, da die Disposition zu allergischen Reaktionen sehr verbreitet, die Gicht aber eine seltene Krankheit ist. Je stärker die allergische Anlage bei einem Gichtiker ausgeprägt ist, um so typischer, akuter wird die Gicht beginnen; je schwächer sie ausgebildet ist, um so mehr wird sie schon von Anfang an einen chronischen Charakter aufweisen. Die Störung des \bar{U} -Stoffwechsels muß dagegen in beiden Verlaufsformen nachweisbar sein.

Als direkt von der Gicht abhängige *Komplikationen* können heute nur noch *Nieren- und Kreislaufschädigungen* anerkannt werden. Bei ersteren ist zu unterscheiden zwischen den durch Uratablagerungen bedingten, klinisch harmlosen Läsionen und der diffusen *gichtischen Nephrosklerose*, die zur Urämie führen kann. Während LLEWELLYN die bei Gicht beobachteten renalen Störungen als bloß zufällige Begleitkrankheit auffaßte, scheint nach neueren Untersuchungen (KOLLER und ZOLLINGER), die noch der Nachprüfung an einer größeren Zahl von Autopsien bedürfen, die Gichtschumpfniere eine direkte *Folge* der gichtischen Stoffwechselstörung darzustellen. Die histologischen Veränderungen zeigen eine gewisse Ähnlichkeit mit der von KIMMELSTIEL beim Diabetes mellitus beschriebenen Glomerulosklerose. Dadurch würde die so häufige Entwicklung einer Niereninsuffizienz nach jahre- und jahrzehntelangem Bestehen der Krankheit verständlich.

Ob auch die bei Gicht häufig und frühzeitig beobachtete allgemeine *Arteriosklerose* mit der Stoffwechselstörung in ursächlichem Zusammenhang steht, möchten wir vorläufig dahingestellt sein lassen.

Die Unterscheidung in primäre und sekundäre Gicht, welche letztere sich auf Grund einer vorbestehenden Niereninsuffizienz entwickeln würde, erscheint zu einseitig und ist daher abzulehnen. Nicht nur die Niereninsuffizienz, sondern auch alle anderen pathologischen Zustände, die mit einer Hyperurikämie einhergehen, *begünstigen* das Auftreten der Arthritis urica; da jedoch eine Gicht sich nur in einem kleinen Prozentsatz der erwähnten Affektionen entwickelt, so sind dieselben lediglich als *Manifestationsfaktoren* der gichtischen Erbanlage zu betrachten und als solche der Überernährung, dem Alkoholabusus, der Bleiintoxikation usw. an die Seite zu stellen.

Eine *spezifische Erbanlage mit unregelmäßig dominantem Erbgang* muß unseres Erachtens heute als notwendige Voraussetzung für die Entwicklung der Gicht betrachtet werden.

N. Die Prognose der Gicht.

Die Gicht ist zwar ein sehr schmerzhaftes aber kein eigentlich lebensgefährliches Leiden. Nach amerikanischen Statistiken ist die Lebenserwartung der Gichtiker im Durchschnitt um 5 Jahre kürzer als die ihrer Altersgenossen. Entscheidend für die Lebensdauer sind vor allem die Komplikationen und Begleitkrankheiten. Bei der Hypertonie und Niereninsuffizienz ist zu unterscheiden, ob solche Zustände dem Auftreten der Anfälle vorausgingen, also nicht durch die Gicht bedingt sind, oder ob sie sich im Gegensatz dazu erst nach jahre- oder jahrzehntelangem Bestehen der Gicht entwickelten.

Wie beim Diabetes ist der Verlauf im allgemeinen um so schwerer je früher die Krankheit beginnt.

Die Entwicklung des Leidens ist bis zu einem gewissen Grade zweifellos von der *Behandlung* abhängig. Letztere stellt sowohl an den Patienten wie an den Arzt hohe Anforderungen. Gichtkranke, welche jährlich ein- bis mehrmals Anfälle hatten, können bei genügender Selbstdisziplin und sachgemäßer Therapie über Jahre (in einem Fall von COHEN 7 Jahre lang) anfallsfrei bleiben. Gleichzeitig bestehende andere Stoffwechselkrankheiten (Diabetes, Fettsucht), chronische Infekte oder Blutkrankheiten mit gesteigertem Zellkernzerfall, verringern die Ansprechbarkeit des Patienten auf die Behandlung.

Eine *Heilung* des Leidens ist ebenso wenig möglich wie beim Diabetes mellitus.

O. Die Prophylaxe der Gicht.

In den Lehr- und Handbüchern wird die *Prophylaxe* im allgemeinen nur bei den Infektionskrankheiten gesondert besprochen, da wir bei diesen über besonders

wirksame, vorbeugende Mittel, wie z. B. die Schutzimpfungen, verfügen. Nachdem aber die moderne Medizin ihre Aufmerksamkeit in zunehmendem Maße nicht nur der Behandlung des bereits eingetretenen Schadens, sondern auch dessen Verhütung zugewandt hat, so stellt sich auch für die Gicht die Frage, ob eine Prophylaxe im Bereiche der Möglichkeiten liege.

Wie wir bereits ausführten, entwickelt sich die Krankheit wohl ausschließlich auf dem Boden einer *ererbten* Disposition. Eine Verhütung derselben wäre nur durch eugenische Maßnahmen möglich. Diese letzteren stoßen jedoch, auch wenn man ihre Berechtigung anerkennen wollte, deshalb auf große Schwierigkeiten, weil die Gicht in der Regel erst im mittleren oder höheren Alter zum Ausbruch kommt, zu einer Zeit, wo die Übertragung der Anlage auf die Nachkommenschaft bereits erfolgt ist.

Die oben aufgeworfene Frage stellt sich daher viel eher in der Form, ob bei einem „latenten“ Gichtiker der Ausbruch der Krankheit verhindert werden könne. Ein sicheres Kriterium, das den Träger einer gichtischen Erbanlage zu erkennen erlauben würde, gibt es bisher leider nicht. Die Fälle, bei welchen Hyperurikämie oder sogar Tophi jahrelang vor den ersten Gichtanfällen bestehen, sind selten. Wir sind daher in erster Linie auf den Nachweis der Gicht bei Familienangehörigen, besonders beim Vater oder Großvater, angewiesen. Da die bisherigen Ergebnisse der Erbforschung einen dominantanten Erbgang annehmen lassen, hat der Sohn eines gichtkranken Vaters auf jeden Fall 50% Wahrscheinlichkeit, selbst Träger einer Gichtanlage zu sein.

Wir haben bereits im Abschnitt über die Heredität die Bedeutung exogener Faktoren für das Manifestwerden der Gichtanlage betont. Der Rückgang der Gicht während des letzten Weltkrieges, die Zunahme derselben nach Aufhebung der Prohibition in den Vereinigten Staaten (HENCH, MAYO-Klinik), das vorwiegende Befallenwerden gewisser Berufe, bei welchen Alkoholabusus und zum Teil Überernährung die Regel ist oder bei welchen Bleivergiftungen häufig vorkommen, umgekehrt das relative Verschontbleiben von Berufsgruppen, welche schwere, zu starker Schweißabsonderung führende Arbeit leisten (HILL), — diese Beobachtungen sprechen alle dafür, daß bei der Entstehung der Krankheit den äußeren Einflüssen neben der Erbanlage eine wichtige Rolle zufällt. LLEWELLYN erklärt die nicht selten beobachtete Tatsache, daß die Gicht eine Generation überspringt, dadurch, daß der Sohn eines gichtischen Vaters, durch dessen Excesse gewarnt, von der Krankheit verschont bleibe, während sein Enkel, uneingedenk seiner erblichen Belastung, die Krankheit wiederum zum Ausbruch kommen lasse. Die meisten Autoren führen auch die Tatsache des vorwiegenden Befallenseins des männlichen Geschlechtes auf exogene Einflüsse zurück, denen der Mann mehr ausgesetzt ist als die Frau. Bei der Bevorzugung der oberen Gesellschaftsschichten spielt zweifellos die üppige Lebensweise bei verhältnismäßig geringer körperlicher Anstrengung eine wesentliche Rolle. Es wäre unseres Erachtens ein schwerer Fehler, die Bedeutung dieser Momente leugnen zu wollen, weil ein absolut *zwingender Beweis* ihres Einflusses, den nur die Zwillingsforschung liefern könnte, noch aussteht. Wir halten die exogenen Faktoren bei der Entstehung der Gicht für bedeutsamer als beim Diabetes melitus. Selbstverständlich ist zuzugeben, daß bei besonders großer „Durchschlagskraft“ der Gichtanlage, die sich meist in schon sehr frühzeitigem Auftreten klinischer Symptome äußert (z. B. Fall 2 der Kasuistik), die Umwelteinflüsse in den Hintergrund treten. Diese Fälle bilden jedoch unter den Gichtpatienten durchaus nicht die Mehrzahl. Daher haben prophylaktische Maßnahmen zur Verhütung einer manifesten Gichterkrankung ihre volle Berechtigung.

Bei der praktischen Durchführung der Gichtprophylaxe ist eine *einfache, hygienische Lebensführung* in den Vordergrund zu stellen. Maßhalten im Essen

und Trinken, bei möglichst regelmäßiger körperlicher Bewegung, ist oberstes Gebot. Bei Jugendlichen ist die Freude am Sport zu wecken und zu pflegen, aber auch im mittleren und höheren Lebensalter soll für angemessene körperliche Betätigung gesorgt werden. Von ausschlaggebender Bedeutung erscheint uns die Beschränkung oder besser die völlige Enthaltung vom Genuß alkoholischer Getränke.

Die Erkennung und Vermeidung der individuell so außerordentlich verschiedenen Allergene ist vor dem Auftreten von Gichtanfällen praktisch nicht möglich. Dagegen sollen andere auslösende Ursachen vermieden werden (vgl. S. 873).

Außerdem ist eine gewisse Abhärtung gegen Erkältungen, für welche Gichtanwärter überdurchschnittlich empfindlich sind, anzustreben, am besten durch regelmäßige kalte Abwaschungen oder Duschen. Diese prophylaktischen Maßnahmen haben natürlich nur dann einen Sinn, wenn sie *dauernd* durchgeführt werden.

Für die aus Gichtikerfamilien stammenden Jugendlichen ist die *Berufsfrage* von größter Bedeutung. Berufe, die erfahrungsgemäß den Ausbruch der Gicht begünstigen, sind zu vermeiden.

Auf die Prophylaxe des *Gichtrezidivs* werden wir im Abschnitt über die Therapie eingehen.

P. Die Therapie der Gicht.

„Tollere nodosam nescit medicina podagram“ klagte Ovid in seinen Episteln aus Pontus. Wenn auch seither 2 Jahrtausende verflossen sind, so müssen wir doch eingestehen, daß auch heute noch die Medizin nicht imstande ist, die Gicht zu *heilen*. Eine *kausale Therapie* ist bei einer erbbedingten Stoffwechselkrankheit auch nicht zu erwarten; sie ist bei der Gicht ebensowenig möglich, wie beim Diabetes mellitus.

Es fragt sich jedoch, ob die Möglichkeit besteht, analog den Verhältnissen beim Diabetes, in die Pathogenese der Krankheit derart einzugreifen, daß trotz weiterbestehender krankhafter Anlage die Auswirkung derselben dauernd kompensiert und dadurch ein Zustand „klinischer“ Heilung erzeugt werden kann. Die bisherigen Forschungsergebnisse gewähren leider einen noch zu unvollständigen Einblick in die Pathogenese der Gicht, als daß wir daraus eine in jeder Hinsicht befriedigende Therapie ableiten könnten. Immerhin stehen uns für die Behandlung der Gicht wirksamere Mittel zur Verfügung als für diejenige der meisten übrigen chronischen Arthritiden, und wenn auch seit der Einführung des Atophans im Jahre 1908 keine *wesentliche* Neuerung in der Gichttherapie zu verzeichnen ist, so sind durch die konsequente und nicht zu kurzfristige Anwendung der zum Teil schon älteren Gichtmittel noch weitere Fortschritte in der Behandlung erzielt worden. Tatsächlich können die Mißerfolge der Therapie nur selten auf die Unwirksamkeit der angewandten Heilmittel zurückgeführt werden, häufig dagegen auf die mangelhafte Mithilfe des Patienten. Bei kaum einer Krankheit ist diese aktive Mitarbeit von seiten des Kranken so schwer zu gewinnen wie bei der Gicht. Während des akuten Anfalls ist die Bereitwilligkeit, sich therapeutischen Maßnahmen zu unterziehen, zwar vorhanden; sobald aber die Beschwerdefreiheit wieder erlangt ist, erscheint dem Patienten eine Fortsetzung der Behandlung völlig überflüssig.

Die moderne Therapie kann jedoch ihr Ziel, weitere Anfälle zu verhüten und den *Verlauf* der Krankheit aufzuhalten oder zum mindesten zu mildern, nur erreichen, wenn sie im *Intervall* konsequent fortgeführt wird. Hier ist die erzieherische Wirkung des Familienarztes von größter Bedeutung.

Wenn uns somit die letzten Dezennien auch keine neuen Gichtmittel gebracht haben, so ist doch die Anwendung der schon bewährten therapeutischen Maßnahmen weiter ausgebaut und erprobt worden. Außerdem können heute die Erkenntnisse der *Allergielehre* in der Gichttherapie verwertet werden.

1. Die Therapie des akuten Gichtanfalles.

Während der Gichtanfall viele Kranke völlig unvermittelt überfällt, machen sich bei anderen gewisse an sich uncharakteristische *Vorböten* bemerkbar (vgl. S. 873). Nach einigen Anfällen lernt der Kranke diese Prodromalerscheinungen genau kennen und kann daraus den Anfall oft voraussagen. Begreiflicherweise wünscht er vom Arzt ein Mittel, um das drohende Unheil rechtzeitig abzuwenden. Eine Verhütung des Anfalles kann allerdings nicht mit Sicherheit garantiert werden.

Am besten haben sich in diesem Stadium Abführmittel, sowie Colchicin, bewährt [vgl. auch HENCH (2)]. Als Laxans ist Karlsbadersalz zu empfehlen. *Colchicin* wird man in Dosen von 3×1 mg oder $6 \times \frac{1}{2}$ mg pro die während 1—2 Tagen verabreichen. Diese gewissermaßen noch prophylaktische Behandlung ist — auch wenn sie wiederholt gegeben wird — ohne Gefahr, was für das *Atophan* nicht ohne weiteres zutrifft. Letzteres Medikament erscheint allerdings für die Bekämpfung der dem Anfall vorausgehenden Verminderung der \bar{U} -Ausscheidung und der dadurch bedingten \bar{U} -Retention besonders indiziert. Es soll jedoch nicht zu häufig und nur unter gewissen Vorsichtsmaßregeln (reichlich Wasserzufuhr, gleichzeitige Verabreichung von Na. bicarb.) in Dosen von $2—3 \times 0,5$ g pro die, während 1—2 Tagen gegeben werden. — In diesem Stadium ist auch ein Versuch mit *Antergan* angezeigt (vgl. S. 999).

Ist der Anfall bereits ausgebrochen, so soll, im Gegensatz zur Ansicht früherer Autoren, die Behandlung rasch und energisch einsetzen. SYDENHAM vertrat die Auffassung, daß der Gichtanfall eine Art Heilungsvorgang darstelle, bei welchem die *materia peccans* aus den Säften und Geweben entfernt und in die Gelenke abgelagert werde und daß jede eingreifende Behandlung nur ein Zurückströmen des Gichtstoffes in die inneren Organe zur Folge haben müßte. Diese Ansicht besteht zweifellos nicht mehr zu Recht.

Die heute allgemein üblichen Maßnahmen im akuten Gichtanfall sind folgende:

a) Lokalbehandlung.

a) Vollständige *Ruhigstellung* des befallenen Gelenkes. Sind die Gelenke der unteren Extremitäten affiziert, so ist Bettruhe während einigen Tagen erforderlich. Ein Bogen soll das hochempfindliche Gelenk vor dem Druck der Bettdecke schützen. Die Ruhigstellung soll so lange fortgesetzt werden, bis das erkrankte Gelenk auch auf Druck kaum mehr schmerzhaft ist. Zu frühzeitige Belastung und Bewegung der befallenen Gelenke können eine erhebliche Verlängerung der Krankheitsdauer oder, bei bereits abklingender Gelenkentzündung, eine frische Exacerbation zur Folge haben.

β) *Lokale antiphlogistische Behandlung*. Nach allgemeiner Erfahrung wirken *feuchte Umschläge* über das Gelenk am besten. *Heiße* Kompressen werden in der Regel angenehmer empfunden als kalte (stärkere schmerzlindernde Wirkung). Die Reaktion ist jedoch individuell verschieden. Trockene Wärme (Thermophor usw.) ist weniger zu empfehlen. Für die Umschläge kann essigsaurer Tonerde verwendet werden.

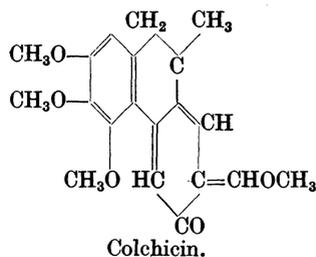
b) Medikamentöse Behandlung.

a) *Laxantien*. Diese früher sehr beliebte Therapie hat sich vielerorts bis heute zu halten vermocht. Da der Pat. während des akuten Anfalles meist obstipiert

ist, erweist sich eine gründliche Darmentleerung, z. B. durch salinische Abführmittel (Karlsbadersalz, Bittersalz usw.) in gewissen Fällen als günstig. Es darf jedoch nicht übersehen werden, daß das Colchicin an und für sich schon als Laxans wirkt, wenn es energisch dosiert wird und daß daher andere Abführmittel in den meisten Fällen unnötig und sogar unerwünscht sind.

β) *Colchicin*. Als eigentliches Specificum des akuten Gichtanfalles ist das Colchicin, ein Alkaloid der Herbstzeitlose (*Colchicum autumnale*), zu betrachten. Die chemische Konstitution dieses Alkaloids wurde vor allem von WINDAUS abgeklärt; es handelt sich um ein Phenanthrenderivat.

Colchicinpräparate. In neuerer Zeit wird vorwiegend reines *Colchicin* in Pillen oder Tablettenform bzw. in Ampullen, therapeutisch verwendet (*Colchicin Merck*, HOUDÉ). Diese Applikationsart hat den Vorteil exakter Dosierbarkeit und verursacht anscheinend, besonders bei älteren Patienten, weniger Nebenwirkungen als der Gesamtextrakt aus *Semen colchici*. Die *Tinctura colchici* zeigt einen etwas schwankenden Alkaloidgehalt; außerdem ist ihre Haltbarkeit keine unbegrenzte. Auch früher sehr beliebte Präparate wie z. B. die „Liqueur Laville“ besitzen den Nachteil eines inkonstanten Alkaloidgehaltes.



Nebenwirkungen. Die elektive Wirkung des Colchicins auf die Zellteilung wurde bereits S. 978 dargestellt. Zusammenhänge zwischen dieser cytologischen und der schon lange bekannten therapeutischen Wirkung können bisher nur vermutet werden. Die hemmende Wirkung auf die Mitosen und zwar besonders auf die pathologisch gehäuften Mitosen wird bereits bei der Behandlung der Leukämien verwertet, indem Colchicin an Stelle von Arsen gegeben wird. Die normale Leuko- und Erythropoese scheint durch therapeutische Dosen wenig oder nicht beeinflußt zu werden. Die Gefahr einer Agranulocytose z. B. ist nach den bisherigen Erfahrungen, wenn überhaupt in Betracht kommend, gering. Selbst bei über längere Zeit fortgesetzter Colchicintherapie (bei malignen Tumoren), mit Tagesdosen von 2—3 mg und einer Gesamtdosis von 60 bis über 100 mg, sahen wir keinen nachweisbaren Effekt auf die Erythro- oder Leukopoese.

Die klinisch wichtigste und regelmäßige Nebenerscheinung sind die Durchfälle. Beim Auftreten derselben ist die Colchicintherapie auszusetzen. Sie kann jedoch später, schon nach einem Tag, unbedenklich wieder aufgenommen werden. Nausea und Erbrechen werden nicht häufig beobachtet. Beim ersten Anfall können — ohne Kenntnis derjenigen individuellen Dosis, welche gerade für Schmerzfremheit genügt — Durchfälle kaum vermieden werden. Sie sind jedoch als harmlose Nebenerscheinungen zu werten.

Toxische Dosen verursachen im Tierexperiment Herzmuskelschädigungen.

Dosierung. Die früher übliche Dosierung von 3—4 × 1 mg Colchicin täglich ist heute auf Grund von rein empirischen Feststellungen von den meisten Autoren [LICHTWITZ (2), HENCH (2), BRÖCHNER-MORTENSEN (3) u. a.] zugunsten einer intensiveren, aber kurzdauernden „Stoßtherapie“ verlassen worden. Es können dazu Pillen zu 1/2 mg verwendet werden. Man gibt davon als Initialdosis 2 Pillen (1 mg), darauf stündlich bis 2stündlich 1 Pille (1/2 mg) bis entweder die Schmerzen nachlassen oder Durchfälle auftreten (vgl. HENCH). Eine Tagesdosis von 6 bis 7 mg sollte in der Regel nicht überschritten werden. Bei besonders schweren Fällen kann die Colchicintherapie auch während der Nacht fortgesetzt werden.

Eine Modifikation dieses Behandlungsschemas besteht darin, daß in den ersten 4 Stunden je 1 mg stündlich verabreicht wird und während der 4 folgenden Stunden je 1/2 mg stündlich oder 1 mg 2stündlich. Die Tagesdosis von 6 mg

soll höchstens während 2 aufeinanderfolgenden Tagen gegeben werden (vgl. BRÖCHNER-MORTENSEN). Diese letztere Dosierung hat sich uns ausgezeichnet bewährt.

In der überwiegenden Mehrzahl der Fälle läßt der Schmerz bei dieser Behandlung schon am ersten Tag nach.

UMBER (6) empfiehlt, mit Colchicin nicht sogleich auszusetzen, wenn der Anfall gebrochen ist; die Dosis soll in den folgenden 3—4 Tagen stufenweise abgebaut werden (Tagesdosen von 4, 3, 2 mg). — Zusammenfassend möchten wir hervorheben, daß das Colchicin nicht zu ängstlich dosiert werden soll, wie dies immer wieder geschieht. Man begibt sich sonst eines durchschlagenden therapeutischen Erfolges. Gerade die modernen Untersuchungen über die Wirkung des Colchicins bei Tumoren, Leukämien usw. haben uns die relative Harmlosigkeit dieses Mittels erneut gezeigt.

Gegen wiederholte, durch Colchicin hervorgerufene Durchfälle ist Opiumtinktur zu verwenden. Bei heftigen Durchfällen und dadurch bedingtem starkem Wasserverlust durch den Darm besteht die Gefahr einer \bar{U} -Niederschlagsbildung im stark konzentrierten Urin. Es muß daher für genügende Flüssigkeitszufuhr gesorgt werden.

γ) *Atophan* (Phenylchinolincarbonsäure, „Cinchophen“). Dieses spezifisch auf die \bar{U} -Ausscheidung wirkende Pharmakon wird von zahlreichen Autoren ebenfalls im akuten Anfall empfohlen. Da während und im unmittelbaren Anschluß an den Gichtanfall die \bar{U} -Ausscheidung spontan ansteigt (vgl. Abb. 38), so fragt es sich, ob eine zusätzliche Steigerung derselben durch Atophan indiziert ist. HENCH (2) glaubt festgestellt zu haben, daß Patienten, welche neben der Colchicintherapie noch Atophan erhalten hatten, sich rascher vom akuten Anfall erholten, als solche, die Colchicin allein bekommen hatten. Die Gefahr einer \bar{U} -Ausfällung in den ableitenden Harnwegen und dadurch verursachter Nierenkoliken kann durch reichliche Flüssigkeitszufuhr und gleichzeitige Verabreichung von Na. bicarbonicum in der Regel behoben werden.

Auf sonstige Nebenwirkungen des Atophans und seiner Derivate werden wir unten näher eingehen (vgl. S. 1004). Die Verabreichung von Atophan im akuten Anfall ist unter folgenden Bedingungen zu empfehlen:

1. Atophan soll nicht das Colchicin ersetzen, sondern zusätzlich verabreicht werden.

2. Das Mittel soll nur dann gegeben werden, wenn eine ausgesprochene Hyperurikämie besteht, oder wenn das Colchicin ausnahmsweise versagt.

3. Die Tagesdosis von 3—4 \times 0,5 g soll im allgemeinen nicht überschritten werden. Diese Dosis kann bis zum Nachlassen der Schmerzen (2—3 Tage) gegeben werden.

4. Gleichzeitig mit Atophan ist — wie bereits erwähnt — Na. bicarbonicum sowie reichlich Flüssigkeit zu verabreichen.

BRÖCHNER-MORTENSEN (3) konnte bei einer allerdings etwas höheren Dosierung des Atophans (3 g täglich während 2—3 Tagen) ein durchschnittliches Absinken der \bar{U} im Serum innerhalb 3 Tagen um 3,46 mg-% nachweisen. Die Schmerzen wurden durch Atophan allein günstig beeinflusst.

Schmerzstillende Mittel. Da das Colchicin erst nach einem halben Tag oder auch erst nach 1—2 Tagen schmerzlindernd wirkt, so sind am Anfang eines sehr heftigen Anfalles Opiate manchmal kaum zu umgehen (0,01 Morphin). LICHTWITZ (2) warnt jedoch mit Recht vor der Verabreichung von Morphinum bei den gehäuften Anfällen des vorgerückten Stadiums der Krankheit.

In vereinzelt Fällen wirkt Natrium salicylicum oder Aspirin 3—4 \times 1 g pro Tag besser schmerzstillend als Atophan oder Colchicin.

„*Antiallergisch wirkende*“ Mittel. Die in den letzten Jahren erprobten Pharmaca, welche die Wirkung des *Histamins* aufheben oder doch wesentlich abschwächen, sind für die Behandlung des akuten Gichtanfalls, bei dessen Auslösung allergische Mechanismen häufig beteiligt sind, von Interesse. Die Bedeutung des Histamins für die Symptomatologie der allergischen Reaktion ist zwar noch nicht restlos geklärt; jedenfalls tritt während der Reaktion im Blut eine Substanz in stark vermehrtem Maße auf, die in ihrer biologischen Wirkung mit dem Histamin im wesentlichen übereinstimmt. Der Nachweis dieser Substanz im Blut des Gichtkranken während eines akuten Anfalls ist bisher nicht erbracht worden. Es wurden jedoch schon Anfälle beobachtet im Anschluß an eine Histamininjektion.

Nachdem bereits von verschiedenen Autoren (CUILLERET und THIERS, DECOURT und CÉLICE, FEISSLY, SCICLOUNOFF und JUNET, BICKEL) bei der Serumkrankheit, bei Urticaria, Asthma bronchiale, Heufieber, Migräne usw. befriedigende Resultate mit den histaminhemmenden Mitteln erzielt wurden, scheint uns ein Versuch im Gichtanfall berechtigt.

Von den in Betracht kommenden Medikamenten hat sich bisher das französische Präparat „*Antergan*“ (Dimethylamino-Äthyl-Benzylanilin) am besten bewährt (HALPERN). Es wird peroral in Tagesdosen von 0,4—0,8 g (auf Einzeldosen von 0,1 g verteilt), während mehreren Tagen gegeben. Über seine Wirksamkeit bei der Gicht läßt sich bisher noch kein Urteil fällen. In Analogie zu den bei andern Anfallskrankheiten (Asthma bronchiale) gemachten Erfahrungen soll das Präparat womöglich schon im Prodromalstadium, spätestens im *Beginn* des Anfalls gegeben werden.

c) Diät.

Da der Appetit während des akuten Anfalles meist darniederliegt, so wird der Kranke von vornherein wenig zu sich nehmen. Man benütze aber diese Zeit, in welcher der Patient für Diätvorschriften besonders empfänglich ist, um ihn an dieselben zu gewöhnen. Die Diät soll calorienarm, im speziellen purin- und fettarm, dagegen kohlehydratreich und auch reich an purinfreiem Eiweiß sein. Alkoholische Getränke sind ganz zu vermeiden.

2. Die Therapie des Intervalls.

Es hält oft außerordentlich schwer, dem Patienten begreiflich zu machen, daß nach dem Abklingen des akuten Anfalles die Behandlung nicht beendet ist. Die Beschwerdefreiheit des Intervalls scheint seiner Sorglosigkeit Recht zu geben. Und doch zeigt die Hyperurikämie oder die Retention der \bar{U} nach Purinbelastung, daß die Stoffwechselstörung nicht behoben ist, daß die Gicht von Anfang an als *chronisches* Leiden betrachtet werden muß. — Kann der Verlauf dieser Krankheit durch geeignete therapeutische Maßnahmen aufgehalten oder zum mindesten in günstigem Sinne beeinflußt werden? Diese Frage wird heute, von einigen Skeptikern abgesehen, wohl allgemein in positivem Sinne beantwortet. Gerade die Erfahrungen, die während des letzten Weltkrieges und während der Nachkriegszeit gesammelt werden konnten, sind in dieser Hinsicht außerordentlich wertvoll, indem sie die Bedeutung der Ernährung aufs deutlichste vor Augen führen. Wie beim Diabetes, so ist auch bei der Gicht Selbstdisziplin des Patienten für seine Zukunft in hohem Grade ausschlaggebend.

a) Diät.

Ähnlich wie bei der Zuckerkrankheit, so sind auch bei der Gicht im Laufe der Zeit die verschiedensten Diätformen empfohlen worden. Während in

England, Deutschland usw. dem Gichtiker im allgemeinen eine fleischarme, vorwiegend lacto-vegetabile Diät verordnet wird, empfiehlt CANTANI in Italien gerade eine gemüsearme, fleischreiche Kost und will damit gute Erfolge erzielt haben. Die scheinbar so wohl fundierte Lehre von der purinarmen Ernährung des Gichtkranken kam durch die Erkenntnisse der Allergieforschung völlig ins Wanken. Entscheidend war nur noch die Vermeidung der individuell so verschiedenartigen, anfallsauslösenden Allergene; die ganze übrige Zusammensetzung der Diät wurde dem Gutdünken des Patienten überlassen. Diese Wandlung in der Diätetik des Gichtkranken schien auch dadurch gerechtfertigt, daß Zufuhr von großen Purinmengen (Purinbelastungen) nur selten einen Gichtanfall auslösen. LLEWELLYN stellte in seinen Diätvorschriften ebenfalls nicht die Purinarmut der Kost in den Vordergrund, sondern die Beeinflussung der bei Gichtkranken so häufigen aber individuell verschiedenen Magendarmstörungen.

Es ist in der Geschichte der Medizin eine bekannte Erscheinung, daß neue Erkenntnisse dazu führen, altes Erfahrungsgut schonungslos über Bord zu werfen. Dieses Schicksal hat auch die Einschätzung des Purinstoffwechsels in der Pathogenese und Therapie der Gicht teilen müssen, u. E. zu Unrecht. Denn wenn auch zuzugeben ist, daß die Symptomatologie des akuten Gichtanfalles sich nicht ausschließlich auf Grund einer Purinstoffwechselstörung erklären läßt, so ist es zweifellos für den Organismus des Gichtikers nicht gleichgültig, wenn die \bar{U} in den Geweben und Körpersäften ein Vielfaches der normalen Konzentration erreicht. Daß durch diese \bar{U} -Stauung das Ausfallen der Urate begünstigt wird, liegt auf der Hand, wenn auch eine direkte Beziehung zwischen der Hyperurikämie und dem Auftreten der Anfälle nicht nachgewiesen werden konnte. Wesentlich scheint uns aber die immer wieder, auch von uns, bestätigte Erfahrung, daß bei purinarmer Diät, die Anfälle, wenn sie auch nicht völlig verschwinden, doch seltener werden. *Die Senkung des \bar{U} -Spiegels* in Blut und Geweben muß daher nach wie vor ein wichtiges Ziel der Gichttherapie darstellen. Dieses Ziel kann sowohl durch diätetische als auch durch medikamentöse Maßnahmen erreicht werden.

Zunächst muß betont werden, daß die *Kost* im allgemeinen, d. h. ihre Gesamtcalorienzahl, *knapp* bemessen sein soll. „Manger le moins possible“ gilt ebenso gut bei der Gicht wie beim Diabetes. Ein ausgezeichnetes Mittel um dieser Forderung, die sich auf *empirische* Feststellungen gründet, zu genügen, ist die Einschaltung eines Obst- oder Gemüsetages pro Woche.

Was die Hauptnährstoffe anbetrifft, so ist einwandfrei nachgewiesen worden, daß große Fettmengen die \bar{U} -Ausscheidung herabsetzen und daher die \bar{U} -Stauung im Blut begünstigen, während sowohl reichliche Kohlehydratzufuhr als auch Zufuhr von viel purinfreiem Eiweiß (Käse, Milch, Eier) die \bar{U} -Ausscheidung *erhöhen*. Dementsprechend soll die Gichtikerdiät fettarm und kohlehydratreich sein; sie kann auch — entgegen früheren Diätvorschriften — reichlich purinfreies Eiweiß enthalten.

Die wichtigste diätetische Forderung ist aber die *Herabsetzung der Purinzufuhr*. Es besteht kein Zweifel, daß der Organismus zur Purinsynthese befähigt ist. Er ist also nicht auf Purinzufuhr von außen angewiesen. Der Puringehalter wichtigsten Nahrungsmittel ist aus Tabelle 14 ersichtlich. Sie ist einer Zusammenstellung von HENCH (2), welche die neueren Purinbestimmungen berücksichtigt, entnommen. In Gruppe 1 sind die purinreichsten, kernreichen inneren Organe, sowie Sardinien und Fleischextrakt aufgeführt. In Gruppe 2 sind die meisten Fleischarten, sowie gewisse Hülsenfrüchte vertreten. In Gruppe 3 finden sich einige Gemüse, ferner Vollkorngetreide, außerdem gewisse Fleischarten. Gruppe 4 enthält alle anderen Nahrungsmittel.

Tabelle 14. Puringehalt der wichtigsten Nahrungsmittel.

Gruppe 1. Nahrungsmittel mit sehr hohem Puringehalt.

(150—1000 mg Purin auf 100 g Frischgewicht.)

Kalbsbries (Milken)	825 mg	Rindsniere	200 mg
Sardellen	363 mg	Hirn	195 mg
Ölsardinen	295 mg	Fleischextrakt	160—400 mg
Kalbs- und Rindsleber	233 mg		

Gruppe 2. Nahrungsmittel mit hohem Puringehalt.

(75—150 mg Purin auf 100 g Frischgewicht.)

Speck, Rindfleisch, Kalbszunge, Leberwurst, Schweinefleisch, Schaffelfleisch, Kalbfleisch, Kaninchen, Wildbret, Karpfen, Dorsch (Kabeljau), Barsch, Hecht, Schaltier, Forelle, Ente, Gans, Rebhuhn, Fasan, Tauben, Wachtel, Truthahn, Hühnersuppe, Fleischsuppen, Heilbut, Linsen.

Gruppe 3. Nahrungsmittel mit mäßigem Puringehalt.

(Bis zu 75 mg Purin in 100 g Frischgewicht.)

Schinken, Hammelfleisch, Poulet, Blaufisch, Weißfisch, Krebs, Aal, Hering, Austern, Hummer, Salm, Kutteln, Pilze, Erbsen, weiße Böhnchen, Spinat, Blumenkohl, Spargeln, Bouillon.

Auch: Vollkornbrot, Grahambrot, Roggenbrot, Ganzweizenbrot.

Auch: Vollkorngetreide, Kleie, Hafergrüze.

Gruppe 4. Nahrungsmittel, die eine unbedeutende Menge von (nichtmethyliertem) Purin enthalten.

1. <i>Getränke:</i>		12. <i>Milch:</i>	
Mineralwasser,	Schokolade,	Buttermilch, kondensierte Milch.	
Kakao,	Kaffee,	13. Nüsse aller Art,	
Fruchtsäfte,	Tee.	Erdnußbutter.	
2. Butter.		14. Zucker und Süßigkeiten.	
3. Brot- und Brotwaren (ausgenommen Vollkorn unter Gruppe 3), Weißbrot, Zwieback.		15. <i>Gemüse:</i>	
4. <i>Getreide</i> (ausgenommen Vollkorn unter Gruppe 3), Stärkemehl.		Artischocken, Lattisch,	
5. <i>Getreideprodukte:</i> Teigwaren, Sago.		Krausekohl, Kartoffeln,	
6. <i>Käsearten</i> aller Art.		Rosenkohl, Kürbis,	
7. Eier.		Kohl, Sauerkraut,	
8. Fette aller Art (doch mit Maß).		Rüben, Tomaten,	
9. Caviar.		Sellerie, Kohlrüben,	
10. Früchte aller Art.		Gurke, Grüne Salate.	
11. Gelatine.		16. Gemüse- und Crèmesuppen (hergestellt aus erlaubten Gemüsen und ohne Fleischbrühe).	
		17. <i>Vitaminkonzentrate:</i>	
		Lebertran, Heilbut-Öl, Hefe.	

Um die purinarmer Diät etwas abwechslungsreicher zu gestalten, ist es zweckmäßig, an einem Tag pro Woche Fleisch (mit Ausnahme der drüsigen Organe) in mäßigen Mengen zu gestatten (Gruppe 2 der Tabelle). HENCH erlaubt außerdem an 4 weiteren Wochentagen Nahrungsmittel der Gruppe 3.

Die Forderung LLEWELLYNS, daß die Diät in erster Linie den Magendarmstörungen der Gichtiker Rechnung tragen müsse, ist nach der Erfahrung der Kriegsjahre nicht berechtigt. Die damalige Kost war sicher nicht leicht verdaulich; sie erfüllte aber in idealer Weise die Postulate der Calorienarmut, Fettarmut, Purinarmut und des relativen Kohlehydratreichtums. Diese quantitativen Momente erwiesen sich als sehr viel wirksamer, als die Rücksichtnahme auf die Verdaulichkeit der Speise.

Selbstverständlich entspricht auch die *Rohkost* den erwähnten Prinzipien einer Gichtdiät; es sollen damit bei Gichtpatienten gute Erfolge erzielt worden sein.

Sämtliche Autoren, auch diejenigen, welche den Wert der purinarmen Diät bezweifeln, sind sich darin einig, daß *alkoholische Getränke* ungünstig auf den

Verlauf der Gicht einwirken und daher gemieden werden sollten. Wir möchten diesen unseres Erachtens *wichtigsten Punkt* der Gichtdiätetik ganz besonders hervorheben. Auf die Ursachen der besonders ausgesprochenen anfallsauslösenden Wirkung gewisser alkoholischer Getränke sind wir bereits S. 925 näher eingegangen.

Die früher verbreitete Forderung, daß die Gichtpatienten Kaffee und Tee meiden sollten, beruht auf der irrigen Annahme, daß die methylierten Purine (vor allem Coffein) vom Organismus in Harnsäure übergeführt werden. Diese Getränke können durchaus erlaubt werden.

Neben den quantitativen Verhältnissen sollen in der Diät — soweit dies möglich ist — auch die Erkenntnisse der Allergielehre berücksichtigt werden. Die anfallsauslösenden Allergene sollen identifiziert und aus der Diät ausgeschieden werden. Es ist dies zweifellos nur in einem Teil der Gichtfälle möglich, da ja die nutritiven Allergene nicht die einzigen auslösenden Ursachen der Gichtanfälle darstellen. Wegleitend muß dabei in erster Linie eine eingehende Anamnese sein. Die Intracutanestproben (nach COCA) die von GUDZENT (6), TANCÉ u. a. für die Erkennung der Allergene beim Gichtiker empfohlen wurden, sind nach GÉRONNE und MORGAN mit Vorsicht zu interpretieren, da ein positiver Ausfall noch durchaus nicht beweist, daß die betreffende Substanz einen Gichtanfall auslöst. Eher zu verwerten ist ein negativer Ausfall der Intracutanprobe, indem sie zeigt, daß der in Frage stehende Stoff als Allergen für den betreffenden Gichtpatienten nicht in Betracht kommt.

Das sicherste Mittel zur Identifizierung des Allergens ist natürlich die Auslösung eines Anfalles bei peroraler Verabreichung.

Auf die Ausschaltung von „Endoallergenen“ werden wir im Abschnitt über die Therapie der Fokalinfection näher eingehen.

b) Physikalische Therapie.

Wir möchten diese Behandlungsart der medikamentösen voranstellen, da sie im allgemeinen weniger eingreifend ist und keine oder doch weniger unerwünschte Nebenwirkungen hervorruft.

1. Körperliches Training. Die Bedeutung desselben im beschwerdefreien Intervall für die Verhütung des Rezidivs kann nicht genug betont werden. Die Gicht tritt meist erst in einem Alter auf, in dem jede körperliche Betätigung aufgehört hat, ohne daß die Calorienzufuhr entsprechend reduziert wurde. Durch körperliches Training können Diätfehler weitgehend ausgeglichen werden. SYDENHAM äußerte sich über die Bedeutung des Reitens für den Gichtkranken folgendermaßen: „Wer ein ebenso wirksames Heilmittel hätte, wie dieses und zugleich die Kunst besäße dasselbe zu verheimlichen, würde leicht ein großes Vermögen äufnen.“ VAN SWIETEN berichtet von einem gichtkranken Priester, der bald seine Gicht verlor, nachdem er von Seeräubern gefangen genommen und als Galeerensträfling zu arbeiten gezwungen war. Bei *Schwerarbeitern* ist Gicht selten (STÉPP u. a.). Wesentlich ist ein *systematisches* Training. Nur *gelegentliche* starke körperliche Anstrengungen können anfallsauslösend wirken!

2. Allgemeine Massage. Sie vermag bis zu einem gewissen Grade das körperliche Training zu ersetzen, wenn letzteres wegen schon fortgeschrittener Gelenkveränderungen, besonders der unteren Extremitäten, kaum möglich ist. Die Massage soll eine allgemeine sein; sie soll nicht länger als etwa 40 Minuten dauern. Die gichtischen Gelenke sind dabei am besten zu meiden.

Die Wirkung der Massage wird besonders als *Prophylaxe* der Gichtanfälle gerühmt, daher das antike Sprichwort: „Wer sich einen Sklaven (d. h. Masseur) halten kann, braucht nicht an Gicht zu leiden.“

3. Bäderbehandlung und Trinkkuren. Über den therapeutischen Wert der Balneotherapie herrscht bei den Gichtforschern keine Einstimmigkeit. Einigkeit besteht nur darin, daß diese Behandlungsart nicht indifferent ist, da sie akute Anfälle provozieren kann. Der Amerikaner HENCH (1) verzichtet daher auf jede Bäderbehandlung, während europäische Autoren in diesem unerwünschten Effekt gerade den Beweis für eine gewisse Spezifität der Einwirkung sehen wollen. LLEWELLYN, selbst Badearzt, hält die Bäderbehandlung für die wichtigste Therapie des chronischen Stadiums, stellt aber mit Recht strenge Indikationen und Kontraindikationen auf.

Von der Bäderbehandlung ist unbedingt abzuraten im akuten Gichtanfall oder wenn Prodromalsymptome einer Attacke vorhanden sind. Bei Beachtung dieser Vorsichtsmaßregeln treten nach LLEWELLYN nur ausnahmsweise Anfälle infolge der Bäderbehandlung auf. Kontraindiziert ist diese Behandlung bei kardialen und renalen Komplikationen. Die relativ „ruhigen“ Stadien der Gicht bilden das eigentliche Indikationsgebiet der Bäderbehandlung.

Wie bei der Massage, so ist auch beim Bad die Allgemeinwirkung das Wesentliche, nicht die lokale Einwirkung auf die befallenen Gelenke. Es sollen daher nur Ganzbäder verordnet werden.

Die Behandlung soll selbstverständlich nur unter der Kontrolle eines Badearztes durchgeführt werden.

In der Regel wird die Badekur mit einer *Trinkkur* verbunden. Eine *reichliche Flüssigkeitszufuhr* wirkt — sofern keine Gegenindikationen von seiten des Herzens besteht — sowohl fördernd auf die \bar{U} -Ausscheidung, als auch prophylaktisch gegen das Ausfallen von \bar{U} im Urin. BRÖCHNER-MORTENSEN hat nachgewiesen, daß die \bar{U} um so reichlicher ausgeschieden wird, je größer die Urinmenge ist, daß aber bei Zunahme des Urinvolumens über 1 ccm/min (etwa $1\frac{1}{2}$ l/Tag) keine weitere Steigerung der \bar{U} -Ausscheidung mehr erreicht werden kann.

Die früher besonders empfohlenen alkalischen Wässer erschweren zwar das Ausfallen von \bar{U} im Urin und damit die Steinbildung, besitzen aber keinen besonders \bar{U} -diuretischen Effekt. Natriumbicarbonat wirkt im Gegenteil hemmend auf die \bar{U} -Ausscheidung. Für die Erklärung des immer wieder bestätigten Erfolges der Bade- und Trinkkuren sind auch die Diät, die Milieuänderung, die Ruhe und geordnete Lebensweise usw. zu berücksichtigen.

c) Beseitigung der Fokalinfektion.

Die Beziehung der Gicht zur Allergie hat auch bei dieser chronischen Gelenkaffektion die Bedeutung der Fokalinfektion in den Vordergrund gerückt. LLEWELLYN mißt ihr eine wichtige ätiologische Rolle bei. Entscheidend sind natürlich die Behandlungserfolge. Diese erweisen sich tatsächlich in gewissen Fällen als überraschend gut. HÖGLER z. B. berichtet von einem 43jährigen Patienten, der mehrmals im Jahr Gichtanfälle hatte, die nach der Tonsillektomie ausblieben (Beobachtungszeit 3 Jahre). Die Entfernung von chronisch entzündeten Tonsillen, von Zahngranulomen, die Heilung chronischer Sinusitiden usw. erscheint daher auch bei der echten Gicht dringend indiziert.

d) Medikamentöse Behandlung.

Wir erwähnen sie an letzter Stelle bei der Behandlung des Intervalls, *da sie nur angewendet werden soll, wenn die übrigen therapeutischen Maßnahmen nicht zum Ziele führen.*

1. Salicylpräparate. Sie besitzen eine sichere, wenn auch nicht so starke, \bar{U} -diuretische Wirkung, wie das Atophan. Wegen ihrer Harmlosigkeit können sie ruhig solange verabreicht werden, als der Magen des Patienten sie verträgt.

Nach dem Vorschlag von QUICK wird Na. salicylicum vorteilhaft mit Glykokoll kombiniert, da auf diese Weise die \bar{U} -Ausscheidung beträchtlich gesteigert wird. Zum Beispiel 4 g Na. salicylicum + 10 g Glykokoll pro Tag, jede Woche während 3 Tagen.

2. Colchicin. Die intermittierende Verabreichung von Colchicin während längerer Zeit scheint uns nach den Erfahrungen, die wir bisher bei der Behandlung von Leukämien, malignen Tumoren usw. sammeln konnten, unbedenklich, *sofern in regelmäßigen Abständen das Blutbild kontrolliert wird*. Ob dadurch akute Gichtanfälle verhütet werden können, ist noch nicht sicher erwiesen; manche Erfahrungen sprechen allerdings dafür. Colchicin wird z. B. während 3 aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche in Dosen von 3×1 mg pro Tag gegeben, sofern nicht Durchfälle eine Reduktion der Dosis erfordern.

3. Atophan. Die Phenylchinolincarbonsäure ist zweifellos das wirksamste Mittel um die \bar{U} -Ausscheidung zu steigern und dadurch die \bar{U} -Stauung in Blut und Geweben zu reduzieren; aus diesem Grunde ist es auch wahrscheinlich das sicherste Mittel, um ein Gichtrezidiv zu verhüten. Sein Nachteil liegt in der schädigenden Wirkung auf die Leber, welche indessen nicht überschätzt werden soll.

Bei der unten angegebenen chronisch-intermittierenden Verabreichung konnten nach HENCH (2) unter 1000 Gichtpatienten nur 4mal toxische, aber nicht tödliche Reaktionen festgestellt werden. Bis 1940 wurden insgesamt 250 Fälle von Atophanintoxikationen in der Weltliteratur mitgeteilt, darunter waren 6 Gichtpatienten. BRYCE errechnet auf Grund der Literatur, daß bei üblicher Dosierung im ungünstigsten Fall eine tödliche Atophanintoxikation mit einer Wahrscheinlichkeit von 1:30000 erwartet werden müsse. Es scheint uns, daß dieses immerhin nicht allzu große Risiko nicht hindern sollte, bei schweren Fällen dieses wirksamste Mittel anzuwenden. Die Gicht bietet, wenn sie therapeutisch nicht beeinflußt wird, eine erheblich größere Gefahr, lebensbedrohliche Komplikationen, vor allem die Nephrosklerose, zu entwickeln.

In Deutschland wurde das Atophan u. a. von FR. MÜLLER als Dauerbehandlung mit Erfolg angewandt.

Die Dosierung ist nach GRAHAM folgende: An 3 aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche sind $3 \times 0,5$ g Atophan zu geben; die Blut- \bar{U} ist gelegentlich zu kontrollieren und bei Absinken auf normale Werte ist die Dosis zu reduzieren, das Medikament aber nicht auszusetzen. Dagegen soll es sogleich ausgesetzt werden, sobald der Pat. dyspeptische Symptome, Appetitlosigkeit, Subikterus usw. aufweist. Der Patient ist daraufhin zu instruieren.

Außerdem soll zur Vermeidung von Konkrementbildungen im Urin reichlich Flüssigkeit gegeben werden (etwa 2 Liter pro Tag) mit etwas Alkali (z. B. 10 g Natr. bicarbonicum pro Tag auf morgens und abends verteilt). Ferner ist für reichliche Kohlehydratzufuhr zu sorgen.

Salzsäuretherapie. Die von manchen Patienten gerühmte Wirkung dieser von FALKENSTEIN empfohlenen Behandlung ist vielleicht auf die Entwässerung der Gewebe infolge der Verschiebung des Säurebasengleichgewichtes nach der acidotischen Seite zurückzuführen. Es werden zu jeder Mahlzeit 10—20 Tropfen officineller Salzsäure (10%) gegeben. Gleichzeitig soll reichlich Flüssigkeit verabreicht werden, um ein Ausfallen der \bar{U} im sauren Urin zu verhindern.

Vitamin B₁. Von verschiedenen Autoren (VORHAUS und KRAMER, KÜHNAU und SCHIERING) wurde die regelmäßige Verabreichung dieses Vitamins im Intervall empfohlen, obwohl die initiale Dosis in den meisten Fällen einen Anfall auslöst. KÜHNAU und SCHIERING haben eine noch hypothetische Erklärung der Wirkungsweise des Vitamin B₁ bei der Gicht gegeben.

3. Die Therapie der chronischen Gicht.

Sie ist undankbarer als diejenige der akut-rezidivierenden. Hier kommt unseres Erachtens die *Bäderbehandlung* zu ihrem Recht, auf die wir bereits im vorhergehenden Abschnitt eingegangen sind. LLEWELLYN betrachtet das chronische Stadium als die Hauptindikation der Balneotherapie der Gicht. Es eignen sich jedoch nicht alle Phasen dieses Stadiums für die Bäderbehandlung. Akute Exacerbationen der chronischen Gicht, sowie deren Prodrome stellen, ebenso wie der Anfall des akut-rezidivierenden Stadiums, eine Kontraindikation dar. Zur Vermeidung akuter Verschlimmerungen, der „cure-crisis“ der Engländer, ist eine Kombination mit medikamentöser Therapie angezeigt, und zwar in derselben Dosierung wie im Intervall. Am wirksamsten erweist sich dabei, nach unserer Erfahrung, das Atophan. Bei bereits vorliegender Leberschädigung (Cirrhose usw.) ist Colchicin vorzuziehen. Außerdem darf die diätetische Behandlung während der Badekur nicht vernachlässigt werden. Sie soll nicht nur während der 3—4wöchentlichen Kur, sondern auch nachher zu Hause fortgesetzt werden. Die Umstellung auf angemessene Diät ist am Badeort unter Leitung eines erfahrenen und energischen Kurarztes viel leichter möglich als zu Hause.

Von anderen physikalischen Prozeduren ist auch in diesem Stadium die *allgemeine Massage* zu empfehlen, vor allem bei den Fällen, die infolge gichtischer Veränderungen der Fußgelenke auf körperliches Training verzichten müssen.

Für die *medikamentöse Therapie* im chronischen Stadium der Krankheit gelten die gleichen Grundsätze wie für das Intervall, soweit nicht Exacerbationen auftreten, welche ein energischeres Eingreifen notwendig machen. Für diese letzteren Zustände ist dieselbe Behandlung anzuwenden, wie im akuten Anfall der früheren Krankheitsstadien.

Bei der *lokalen Behandlung* der gichtischen Veränderungen ist Vorsicht geboten. Die bei anderen chronischen Arthritiden mit Vorteil angewandten hyperämisierenden Prozeduren, wie Heißluftbäder, Sandbäder, Fangopackungen, Schwefelschlambäder, können auch bei der chronischen Gicht wertvolle Dienste leisten, indem sie die Schmerzen lindern und die Beweglichkeit erhöhen. Es ist anzunehmen, daß die Hyperämie die Ablagerung der Urate erschwert und die Resorption der bereits vorhandenen Depots fördert. Alle diese Behandlungsarten können aber gelegentlich auch akute Verschlimmerungen zur Folge haben. Die Unmöglichkeit, derartige individuelle Reaktionsweisen vorauszu sehen, darf u. E. aber nicht davon abhalten, in geeigneten Fällen von solchen hyperämisierenden Hilfsmitteln Gebrauch zu machen.

Über die *Röntgentherapie* der Gicht liegen nur geringe Erfahrungen vor. Es steht fest, daß diese Behandlung nicht selten anfallsauslösend wirkt, wobei sowohl die gesteigerte Bildung endogener Harnsäure infolge des vermehrten Kernzerfalls, als auch die Entstehung endogener Allergene in Betracht zu ziehen ist. Da andererseits die gemeldeten Erfolge der Röntgenbehandlung durchaus nicht überzeugend sind, ist dieselbe unseres Erachtens nicht zu empfehlen. — Auch die *Radiumtherapie* hat die auf sie gesetzten Hoffnungen nicht erfüllt; die Möglichkeit ist freilich nicht auszuschließen, daß die Wirkung gewisser Heilquellen auf ihrem Gehalt an radioaktiven Substanzen beruht.

Die Ansichten über den Wert der *chirurgischen Therapie* der Gicht sind widersprechend. In den letzten Jahren mehren sich indessen die Stimmen, welche für eine chirurgische Intervention in gewissen Fällen eintreten. Es soll hier nicht von den Fällen die Rede sein, wo das im akuten Anfall hochgerötete und geschwollene Gichtgelenk mit einem eitrigen Absceß verwechselt und inzidiert wird.

Die Frage einer chirurgischen Intervention stellt sich bei der *Tophusgicht*, also in der Regel erst in einem vorgerückten, chronischen Stadium der Krankheit. Sollen Tophi, welche durch ihre Größe oder durch sekundäre Veränderungen (Ulcerationen usw.) dem Patienten sehr lästig werden, operativ entfernt werden? Theoretisch besteht die Möglichkeit einer spontanen Rückbildung der Tophi. Tatsächlich wird dies am Ohr z. B. im Anschluß an einen akuten Anfall nicht so selten beobachtet. Diese Rückbildung dürfte in direktem Zusammenhang mit der den Anfall begleitenden Ü-Flut stehen und kann daher durch Atophangaben noch verstärkt werden. Bei den Tophi, die infolge ihrer Größe unangenehm werden und aus diesem Grunde für einen chirurgischen Eingriff in Frage kommen, ist jedoch mit einer vollständigen spontanen Rückbildung nicht zu rechnen. Etwas günstigere Resultate weist die konservative Therapie bei den sekundären Veränderungen auf, welche die Tophi erleiden können. In erster Linie kommt hier die Ulceration bzw. Fistelbildung der Tophi in Betracht. Mit diesen Veränderungen ist auch die Gefahr einer sekundären Infektion gegeben, die indessen selten stärkere Ausmaße erreicht. Solche, oft jahrelang fistelnde Tophi können sich nach der Entleerung großer Uratmengen spontan schließen. UMBER tritt daher für ihre konservative Behandlung ein und erwähnt einen Fall, wo eine Harnsäurefistel des Mittelgelenks der Großzehe, die phlegmonös-entzündlich verändert war, sich ohne chirurgische Intervention schloß, wobei der Knochen der Endphalange, der infolge hochgradiger Atrophie im Röntgenbild nicht mehr sichtbar gewesen war, einige Wochen später wieder normale Struktur zeigte. Andererseits weist aber doch die chirurgische Behandlung, wie wir selbst feststellen konnten, unbestreitbare Erfolge auf. Die Heilung der Operationswunde ist in der Regel eine gute und definitive, sofern die Uratdepots möglichst vollständig entfernt worden sind. Die Exstirpation der Tophi kann auf Schwierigkeiten stoßen, da dieselben nicht selten mit Sehnen, mit der Gelenkkapsel, mit dem Periost, oder sogar mit dem Knochen in direktem Zusammenhang stehen. Eine unmittlere Verbindung mit den Uratdepots im Gelenkkinnern ist dagegen selten. Die chirurgische Behandlung hat den Vorteil, daß die Dauer der Ulceration erheblich abgekürzt werden kann.

Welches sind die Nachteile dieser Behandlungsart? Jede Operation birgt die Gefahr in sich, daß ein Gichtanfall ausgelöst wird. Gewiß besteht dieses Risiko auch für andere Behandlungsarten, doch scheint ein operativer Eingriff einer der häufigsten auslösenden Faktoren zu sein. Die Erfahrungen der letzten Jahre haben indessen gezeigt, daß diese Gefahr durch geeignete medikamentös-diätetische Vor- und Nachbehandlung stark vermindert, wenn nicht ganz ausgeschlossen werden kann. HENCH empfiehlt, vor jeder Operation, die bei einem Gichtpatienten notwendig wird, purinfreie kohlehydratreiche Diät, sowie 3mal 0,5 g Atophan pro die, während 5 Tagen vor und ebenso während 5 Tagen nach der Operation zu verabreichen. Dadurch sollen die Anfälle in der Regel vermieden werden können.

Zusammenfassend ergibt sich uns, daß die chirurgische Entfernung besonders großer oder ulcerierter, eventuell sekundär infizierter Tophi, bei Versagen der konservativen Therapie und bei geeigneter Vor- und Nachbehandlung, durchaus ins Auge gefaßt werden darf. Die Tophektomie macht selbstverständlich die übrigen Behandlungsmethoden, welche die Entstehung weiterer Uratablagerungen verhindern oder doch erschweren sollen, nicht überflüssig.

Die sekundären Gelenkdeformierungen machen orthopädische Maßnahmen notwendig, auf die näher einzugehen hier nicht der Ort ist.

Literatur.

Zusammenfassende Darstellungen über die Gicht¹.

- BURWINKEL u. HÜBNER: Die Gicht, ihre Ursachen und Bekämpfung. München: O. Gmelin 1932. — BRUGSCH, TH.: Die Gicht. In KRAUS-BRUGSCH: Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. I, S. 149. 1919.
- EBSTEIN, W.: (1) Die Natur und Behandlung der Gicht. Wiesbaden 1882.
- GUZDENT, F.: Gicht und Rheumatismus. Berlin 1928.
- HENCH, P. S.: (1) Gout and gouty Arthritis. — Modern. Med. Ther. in General Practice 1940. — (2) Diagnosis and treatment of gout and gouty arthritis. J. amer. med. Assoc. **116**, 453 (1941).
- KREHL, L.: Entstehung und Behandlung innerer Krankheiten. Berlin: F. C. W. Vogel 1933.
- LICHTWITZ u. E. STEINITZ: (2) Die Gicht. Handbuch der inneren Medizin, Bd. IV, Teil 1. 1926. — LLEWELLYN, J. L.: Gout. London: Heinemann 1920.
- MINKOWSKI, O.: Die Gicht. NOTHNAGEL'S Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. VII, Teil 3. Wien 1903.
- NOORDEN, C. v.: Gicht. In NOORDEN: Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels, Bd. 2. Berlin 1907.
- SCHITTENHELM, A.: (3) Die Gicht. Hippokrates 1936, 749.
- THANNHAUSER, S. J.: (1) Lehrbuch des Stoffwechsels und der Stoffwechselkrankheiten. München: J. F. Bergmann 1929.
- UMBER, F.: (1) Lehrbuch der Ernährung und der Stoffwechselkrankheiten. Berlin: u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1925. — (2) Die Stoffwechselkrankheiten in der Praxis, 3. Aufl. München: J. F. Lehmann 1939.

Einzelarbeiten.

- ABDERHALDEN, E. u. BUADZE: Die Herkunft des Kreatins, bzw. Kreatinins im tierischen Organismus. (1) I. Mitt. Med. Klin. **1929** I, 11. — (2) II. Mitt. Z. exper. Med. **66**, 535 (1929). — (3) III. Mitt. Z. exper. Med. **69**, 561 (1930). — ACHARD, C.: Troubles des échanges nutritifs, Tome II. Paris: Masson & Cie. 1926. — ADACHI, K.: Experimentelle Untersuchungen über den intermediären Stoffwechsel im Muskel bei Fieber. 2. Mitt. Phosphorsäure- und Harnsäurestoffwechsel. J. exper. Med. **20**, 107 (1932). — ADLERSBERG, D. and M. E. ELLENBERG: Effect of carbohydrate and fat in the diet on uric acid excretion. J. of biol. Chem. **128**, 379 (1939). — AGREN, G.: Die Harnsäure- und Harnstoffaussonderung durch Pankreas und Leber unter der Einwirkung von Sekretin. Biochem. Z. **281**, 363 (1935). — ALLBUTT: Klin. Wschr. **1925** I, 273. — ALLEN, C.: So-called intercapillary glomerulosclerosis, a lesion associated with diabetes mellitus (Morphogenesis and significance). Arch. of Path. **32**, 33 (1941). — ALLEN, F. WORTHINGTON, S. P. LUCIA and J. J. EILER: The nucleotide nitrogen content of pathologic human whole blood. J. clin. Invest. **15**, 157 (1936). — ANREP, G. V. and R. K. CANNON: The concentration of lactic acid in the blood in experimental alkalemia and acidemia. J. of Physiol. **58**, 244 (1923). — ARETAEUS VON CAPPADOCIEN: De causis et signis diurni. morb. lib. II. Zürich: Locher 1847. — ARGENTERI, A. e M. RATTI: L'acido ascorbico nel trattamento della gotta e di altri artropatie croniche con crisi intermittenti. Policlinico **1938**, 2293. — ASCHOFF, L.: Lehrbuch der Pathologischen Anatomie. 1928.
- BAEYER, A.: Über Indigo. Braunschweig 1908. — BARLOW, E.: An essay on the medical efficacy and employment of the Bath-waters. 1822. — BASS: Über Harnsäure und Nucleinstoffe im menschlichen Blute. Verh. Kongr. inn. Med. **1913**, 196. — BASS u. HERZBERG: Beiträge zur Pathologie der Gicht. Dtsch. Arch. klin. Med. **119**, 482 (1916). — BATTISTINI, S. e F. QUAGLIA: Studi sulla ripartizione dell'acido urico tra il plasma ed i globuli nel sangue umano. Arch. Sci. med. **62**, 437 (1936). — BAUER, H.: Die FEULGENsche Nuclealfärbung und ihre Anwendung auf cytologische Untersuchungen. Z. Zellforsch. **15**, (1932). — BAYLISS, W. M.: Principles of general Physiology, 4. Aufl. London: Longmans Green 1927. — BECHER, E.: Blut- und Harndiagnostik, 3. Aufl. Jena: Gustav Fischer 1941. — BECHOLD, H. u. J. ZIEGLER: Vorstudien über Gicht. III. Biochem. Z. **64**, 471 (1914). — BECKER, K.: Der Harnsäurestoffwechsel bei Lungentuberkulose. Beitr. Klin. Tbk. **82**, 265 (1933). — BECKMANN: Untersuchungen über den Eiweißgehalt und intermediären Zucker-, Harnsäure- und Kochsalzstoffwechsel bei verschiedenen Ödemformen. Dtsch. Arch. klin. Med. **135**, 39, (1921). — BENCE-JONES: Bemerkungen zur Diskussion zu GARROD'S Vortrag über „Chronic gout“. Lancet **1856** I, 98. — BENEDICT, F. G.: Studies in uric acid metabolism. J. of biol. Chem. **20**, 633 (1915). — BENEDICT, S. R. and BEHRE J. A.: Determination and

¹ Diejenigen zusammenfassenden Arbeiten, die heute vor allem historischen Wert besitzen, sowie diejenigen über den Nucleinstoffwechsel sind im Verzeichnis der Einzelarbeiten aufgeführt.

distribution of uric acid. *J. of biol. Chem.* **92**, 161 (1931). — BENEDICT and E. FRANKE: A method for the direct determination of uric acid in urine. *J. of biol. Chem.* **52**, 387 (1922). BENEDICT and H. F. ROOT: Insensible perspiration, its relation to human Physiology and Pathology. *Arch. int. Med.* **38**, 1 (1926). — BENZINGER, T. u. H. A. KREBS: Über die Harnsäuresynthese im Vogelorganismus. *Klin. Wschr.* **1933 II**, 1206. — BERGER, W.: Gelenkallergie und verwandte Störungen. In BERGER u. HANSEN: Allergie, Lehrbuch, 1. Aufl. Leipzig 1940. — BERGLUND, M. u. A. R. FRISK: Uric acid elimination in man. *Acta med. scand. (Stockh.)* **86**, 233 (1935). — BERGLUND, HILDING u. A. R. FRISK: Uric acid diminution in man. *Acta med. scand. (Stockh.)* **86**, 233 (1935). — BERGMANN, Torbern: *Opuscula* Bd. IV, S. 387. 1776. — BERNHARDT, H.: Die Gicht, die heutige Anschauung über ihr Wesen, ihre Entstehung und ihre Behandlung unter besonderer Berücksichtigung der Differentialdiagnose gegenüber rheumatischen Erkrankungen. *Med. Welt* **1939**, 1527. — BERSAQUES DE, et A. BERAT: Hyperuricémie chez les hépatiques. *J. belge Gastroenterol.* **6**, 28 (1938). — BERTRAM: Die Zuckerkrankheit, 2. Aufl. Leipzig: Georg Thieme 1939. — BEZANÇON, WEIL, GENNES: *Presse méd.* **34**, 364 (1924). — BICKEL, G.: Histamin, Histaminase et Antihistaminiques de Synthèse. *Presses académiques, Geneve* 1943. — BIELSCHOWSKY, F. u. W. KLEIN: Experimentelle Studien über den Nucleinstoffwechsel. XXVII. Mitt.: Über die fermentative Aufspaltung der Thymusnucleinsäure mit Nucleotidase aus Darmschleimhaut usw. *Hoppe-Seyler Z.* **207**, 202 (1932). — BILTZ, H.: Die neuere Harnsäurechemie. Tatsachen und Erklärungen. Leipzig 1936. — BLACKMORE: *Zit. nach MINKOWSKI*. — BLAUCH, M. B. and F. C. KOCH: (1) A new method for the determination of uric acid in blood, with uricase. *J. of biol. Chem.* **130**, 443 (1939). — (2) Application of the uricase method to the study of changes in vitro in the uric acid content of certain mammalian bloods. *J. of biol. Chem.* **130**, 455 (1939). — BOCK, J.: Die Purinderivate. In *Handbuch der Pharmakologie*, Bd. 2/1, S. 508. 1920. — BOERHAAVE, H. B.: Aphorismi de cognoscendis et curandis morbis in usum doctrinae medicae. Leyden 1709. — BOLLER, R.: Aussprache über Diagnose und Behandlung der Gicht und des gichtischen Gelenkschadens. *Med. Klin.* **1941 II**, 1027. — BOLLMANN, J. and C. F. SCHLOTTHAUSER: Experimental gout in turkeys. *Amer. J. digest. Dis. a. Nutrit.* **3**, 483 (1936). — BONIZZI, A.: Contributo allo studio chimico e sperimentale della diminuzione dell'acido urico nella artriti gottose e in varie artropatie croniche. *Arch. Fisiopat. ecc.* **1**, 255 (1933). BOOTH, G. C.: Personality and chronic arthritis. *J. nerv. Dis.* **85**, 637 (1937). — BORDLEY, J. and A. N. RICHARDS: Quantitative determinations of uric acid in glomerular urine and blood plasma from frogs and snakes. *J. of biol. Chem.* **97**, 57 (1932). — BORSOOK, H.: Micrometods for determination of ammonia, urea, total nitrogen, uric acid, creatinine (and creatine) and allantoin. *J. of biol. Chem.* **110**, 481 (1935). — BOSTOCK, J.: On the catarrhus aestivus or summer cararrh. *Med. a. chirurg. Trans.* **14** (1828). — BOUCHARD: *Leçons sur les maladies par ralentissement de a nutrition*. 3^e édit. Paris 1890. — BOULIN, R. et P. L. VIOLLE: A propos d'un cas de goutte saturnine. *Rev. Méd.* **55**, 285 (1938). — BRACHET, J.: La réaction de FEULGEN est-elle utilisable pour le dosage de l'acide thymo-nucléique en histochimie? *Mém. Mus. Hist. nat. belge II*, **3** (1936). — BRAMSON: Arthritische Erkrankungen der Gelenkknorpel. *Z. rat. Med.* **3**, 175 (1845). — BRANDENBURG, K.: Aussprache über Diagnose und Behandlung der Gicht. *Med. Klin.* **1941 II**, 981. — BRAUN, C.: Beiträge zu einer Monographie der Gicht. Wiesbaden 1860. — BRIGHT: *Zit. von TROUSSEAU*. — BRÖCHNER-MORTENSEN, K.: (1) Uric acid in blood and urine. *Acta med. scand. (Stockh.) Suppl.* **84** (1937). — (2) Diagnosis of gout. *Acta med. scand. (Stockh.)* **99**, 538 (1939). — (3) Hundred gouty patients. *Acta med. scand. (Stockh.)* **106**, 81 (1941). — BROGSITTER, A. M.: Histopathologie der Gelenkgicht. (1) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **153**, 257 (1926). — (2) *Dtsch. Arch. klin. Med.* **154**, 1 (1927). — BROGSITTER, A. M. u. H. WODARZ: Nierenveränderungen bei Bleivergiftung und Gicht. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **139**, 129 (1922). — BRUGSCH, T.: (1) Zur Stoffwechselfathologie der Gicht. *Z. exper. Path. u. Ther.* **2**, 619 (1906). — (2) Die Harnsäure im Blut bei Gicht, ihre Bindungsweise. *Gicht und Leukämie. Z. exper. Path. u. Ther.* **6**, 278 (1909). — (3) Zur Lehre der Gicht. *Klin. Wschr.* **1922 I**, 703. — (4) Lehrbuch der innern Medizin. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1930. — (5) Aussprache über Diagnose und Behandlung der Gicht. *Med. Klin.* **1941 II**, 1009. — BRUGSCH, T. u. ROTHER: (1) Die Rolle der Galle im Harnsäurestoffwechsel. *Klin. Wschr.* **1922 II**, 1945. — (2) Über die enterotrope Harnsäure. *Klin. Wschr.* **1922 II**, 1729. — (3) Die Bedeutung der enterotropen Harnsäure für Physiologie und Pathologie des Harnsäurestoffwechsels. *Hoppe-Seylers Z.* **143**, 48 (1925). — BRUGSCH, T. u. SCHITTENHELM: Zur Stoffwechselfathologie der Gicht. *Z. exper. Path. u. Ther.* **4** (1907). — 1. Mitt. S. 438: Der Harnsäuregehalt des Blutes bei purinfreier Kost. — 2. Mitt. S. 446: Beziehungen zwischen Blut und Harnsäure. 3. Mitt. S. 480: Der endogene und exogene Harnsäure- und Purinbasenwert bei der chronischen Gicht. — 4. Mitt. S. 532: Über den Befund von Harnsäure in den Organen. — 5. Mitt. S. 538: Über den Abbau von Glykokoll und Alanin beim gesunden und gichtkranken Menschen. — 6. Mitt. S. 551: Pathogenese der Gicht. — BRUGSCH, T., R. SCHOEN, G. HOLLER u. L. KÄMMERER: Die Bedeutung und Behandlung

der sog. uratischen Diathese. Aussprache. *Med. Klin.* **1941 I**, 27, 52. — BRUNN, E.: Allergische Arthritis und Myokarditis. *Virchows Arch.* **303**, 524 (1939). — BRYCE, D. A.: The present status of phenylcinchoninic toxicity. *Proz. amer. Pharm. Assoc.* **1937**, 1. — BUADZE, S.: Ein Beitrag zum Problem der hormonalen Beeinflussung des Kreatin-Kreatinin-stoffwechsels, unter gleichzeitiger Berücksichtigung des Verhaltens von Gesamtstickstoff, Harnsäure und Allantoin. *Z. exper. Med.* **90**, 762 (1933). — BUCHER, O.: Zur Kenntnis der Mitose. VI. Der Einfluß von Colchicin-Trypaflavin auf den Wachstumsrhythmus und auf die Zellteilung in Fibrocytenkulturen. *Z. Zellforsch.* **29**, 283 (1939). — BÜRGER, M.: Über die Bedeutung des Lösungsmittels für die Ausscheidung intravenös injizierter Harnsäure beim Nicht-Gichtiker. *Arch. f. exper. Path.* **87**, 392 (1920). — BURLAN, R.: (1) Die Herkunft der endogenen Harnpurine bei Mensch und Säugetier. *Hoppe-Seylers Z.* **43**, 532 (1905). — (2) Die Bildung der Harnsäure im Organismus des Menschen. *Med. Klin.* **1905 I**, 131. — BURLAN, R. u. H. SCHUR: Das quantitative Verhalten der menschlichen Harn-Purin-Ausscheidung. *Pflügers Arch.* **94**, 273 (1903). — BUTTU, G. D. A. e G. DE FLORA: Influenza dell' estratto di ipofisi anteriore sult asso uricemico. *Festschr. MARTINESCO*, **1933**, 147.

CAELIUS AURELIANUS: De morbis acutis et chronicis. *Morb. chron. lib. V. Cap. 2.* Amsterdam 1755. — CAMERINI, G.: L'influenza di vari regimi dietetici sul ricambio dell' acido urico in soggetti gottosi ed artritici cronici. *Arch. Fisiopat. ecc.* **8**, 193 (1940). — CANTANI: Spezielle Pathologie und Therapie der Stoffwechselkrankheiten. Deutsch von S. HAHN. Berlin 1880. — CAPUA, C.: *Biochimia* (Firenze) **19**, 193 (1932). — CASOLO, G.: (1) Valore della dietoterapia nella gotta. *Arch. ital. Appar. digest.* **1**, 446 (1932). — (2) Influenza dell'alcohol sull'acido urico endogeno nell' uomo sano. *Arch. ital. Appar. digest.* **1**, 612 (1932). — CASPERSSON, T.: Studien über den Eiweißumsatz der Zelle. *Naturwiss.* **29**, 33 (1941). — CASPERSSON, T. u. B. THORELL: Die Lokalisation der Adenylnucleotide in der quergestreiften Muskulatur. *Naturwiss.* **29**, 363 (1941). — CÉLICE et DUREL: Eruptions sériques et antihistaminiques de synthèse. *Presse méd.* **50**, 539 (1942). — CELSUS, A. C.: „Artes“ vgl. Jahrbücher für das klassische Altertum. *XIX*, S. 377—412. — CHABANIER, H. et H. LOBO-ONELL: Exploration fonctionnelle des reins. Paris 1930. — CHARCOT: Leçons cliniques sur les maladies des vieillards et les maladies chroniques. Paris 1874. — CHARCOT et CORNIL: Contribution à l'étude des altérations anatomiques de la goutte et en particulier des reins chez les gouteux. *Mém. Soc. Biol. Paris* **1863**, 153. — CHAUFFARD, A.: Parallèle de la goutte et du rhumatisme. Thèse de Paris 1857. — CHAUFFARD, A., P. BRODIN et A. GRIGAUT: (1) L'hyperuricémie dans la goutte et dans la gravelle. *Presse méd.* **92**, 905 (1920). — (2) L'hyperuricémie. *C. r. Soc. Biol. Paris* **86**, 918 (1922). — CHIATELLINO, A. ed E. SAPEGNO: Ricerche sull' diminuzione di corpi purinici sotto l'azione del bagno di mare. *Arch. di Sci. biol.* **18**, 426 (1933). — CHROMETZKA, F.: (1) Gibt es eine enterotrope Harnsäure? *Z. exper. Med.* **53**, H. 5/6 (1926). — (2) Die Produkte der Wasserstoffsperoxyd-Oxydation der Harnsäure. *Hoppe-Seylers Z.* **162**, 219 (1927). — (3) Der Purinstoffwechsel des Menschen. *Erg. inn. Med.* **44**, 538 (1932). — (4) Die zentrale Stellung der Leber im Purinstoffwechsel und ihre Bedeutung für die Pathogenese der Gicht. *Klin. Wschr.* **1936 II**, 1877. — (5) Versuche über experimentelle Gicht. *Zbl. inn. Med.* **1936**, 564. — (6) Wird der Putinstoffwechsel hormonal geregelt? *Klin. Wschr.* **1939 I**, 701. — CHROMETZKA, F., R. DREYER u. K. DÜMLEIN: Purinstoffwechseluntersuchungen beim Hund. Der Einfluß der Stoffwechsellage auf den uricolytischen Hemmungseffekt der Tusche. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch.* **183**, 286 (1936). — CHROMETZKA F. u. GOTTLÖBE: Der Einfluß der Tusche-Blockade auf die Harnsäuresynthese beim Hahn. *Klin. Wschr.* **1935 I**, 457. — CHROMETZKA u. SCHITTENHELM: Spezifische Nucleasen. *Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden.* Abt. IV, Teil 1. S. 711, 1930. — CHROMETZKA u. SCHNOOR: Untersuchungen über die Allantoinausscheidung des normalen, pharmakologisch beeinflussten, und Stoffwechsel-kranken Menschen. *Z. exper. Med.* **80** (1931). — CHROMETZKA, F. u. H. E. VOIGT: Der Einfluß parenteral injizierten Calciums auf den endogenen und exogenen Purinstoffwechsel. *Klin. Wschr.* **1932 I**, 532. — COCA-GROVE: *J. of Immun.* **10**, 445. — COHEN, A.: *Amer. J. med. Sci.* **192**, 488 (1936). — COLE, S. W.: *Practical physiological Chemie*, 8th edit. Cambridge 1928. — COOMBS, F. S., L. J. PECORA, E. THOROGOOD, CONSOLAZIO et J.-H. TALBOTT: Renal function in patients with gout. *J. clin. Invest.* **19**, 525 (1940). — CORRIA: L'hérédité gouteuse. *Diss. Paris* 1933. — CORRADI: Della odierna diminuzione della podagra e delle sue cause. *Mem. Accad. Sci. Ist. Bologna* **10** (1860). — CORRADINI, G.: Ricerche sui rapporti tra l'uricemia e l'ossalemia nella patologia medica. *Riv. Clin. med.* **33**, 683 (1937). — COSTE, F. et A. GRIGAUT: Goutte-Allergie-Uricémie. *Presse méd.* **1935 II**, 1724. — COSTE, F., A. GRIGAUT et P. CHARMANT: L'uricémie dans la goutte et le rhumatisme. *Bull. méd.* **1933**, 821. — COSTE, F. A., A. GRIGAUT et M. LAMOTTE: La synthèse des purines chez les gouteux. *Remarques sur les effets du régime apurinique.* *Presse méd.* **1938 II**. — COSTE F., A. GRIGAUT et A. MANDÉ: Recherches sur le taux des purines libres et combinées dans le sang des gouteux. *C. r. Soc. Biol. Paris* **183**, 1078 (1936). — COUPLAND, S.: Gouty deposits on the aortic valves. *Lancet* **1873 I**, 447. — CREYX, M. et G. RINGENBACH: Goutte

urico-calcaire et parathyroïdectomie. C. r. Congr. Méd. 1937, 68. — CULLERET: Premiers résultats cliniques obtenus en dermatologie avec les composés antihistaminiques synthétiques. Presse méd. 50, 281 (1942). — CULLEN, W.: Anfangsgründe der Arzneiwissenschaft. Aus dem Englischen übersetzt. Leipzig 1778. — CZONITZER: (1) Über Uricämie bei Kohlenoxydvergiftungen. Münch. med. Wschr. 1920 I, 1121. — (2) Die Rolle der Blutharnsäurebestimmungen in Diagnose und Prognose der Nephritiden. Dtsch. Arch. klin. Med. 140, 289 (1922/23).

DAVIS, A. R., E. B. NEWTON and S. R. BENEDICT: The combined uric acid in beef blood. J. of biol. Chem. 54, 595 (1922). — DEBOUT: La goutte chez les enfants. Un. méd. Canada 1869, 318. — DECOURT, PH.: Des bases antagonistes de l'histamine. Presse méd. 50, 773—774 (1942). — DEGAN, C.: L'action de la tyrosine sur l'excrétion des corps puriques et créatiniques. C. r. Soc. Biol. Paris 127, 451 (1938). — DELPEUCH, A.: Histoire des maladies; La goutte et le rhumatisme. Paris: Carré et Naud 1900. — DIXON, W. E. and MALDEN, W.: Colchicin with special reference to its mode of action and its effect on bone marrow. J. of Physiol. 37, 50 (1908). — DOHRN: Beitrag zum Nucleinstoffwechsel. Hoppe-Seylers Z. 86, 130 (1913). — DOMINI, G.: Il ricambio endogeno dell'acido urico in rapporto ad alcune manifestazioni funzionali del sistema reticulo-istocitario. Arch. di Fisiol. 34, 239 (1935). — DUCKWORTH, D.: A treatise of gout. London 1890. — DURAND-FARDEL: Traité pratique des maladies chroniques. 1865. — DUSTIN, A. P.: Contribution à l'étude des réactions cellulaires provoquées par la colchicine. C. r. Soc. belge Biol. 115, 1421 (1934).

EBSTEIN, W.: (2) Das Regimen bei der Gicht. Wiesbaden: Bergmann 1885. — EBSTEIN, W. u. SPRAGUE: Notiz betr. die therapeutische Anwendung des Piperazins. Berl. klin. Wschr. 1891 I. — EBSTEIN u. NICOLAÏER: Über die experimentelle Erzeugung von Harnsteinen. Wiesbaden: Bergmann 1891. — EDLBACHER, S.: Beiträge zur Kenntnis der Arginase. (1) Hoppe-Seylers Z. 154, 69 (1925). — (2) Hoppe-Seylers Z. 148, 264, 273 (1925). — (3) Hoppe-Seylers Z. 167, 76 (1927). — EDSON, N. L., H. A. KREBS and A. MODEL: The synthesis of uric acid in the avian organism. Hypoxanthine as an intermediary metabolic. Biochemic J. 30, 1380 (1936). — EHRENMANN: Zit. nach SCHITTENHELM (3). — ELVEHJEM: s. WACHTEL u. Mitarb. — EMBDEN, G.: Chemismus der Muskelkontraktur und Chemie der Muskelatur. In Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. VIII/1. 1925. — ERASMUS VON ROTTERDAM: Zit. nach EBSTEIN. — EULER, H. v. u. F. SCHLENK: Cozymase. In ZECHMEISTERS Naturstoffe, Bd. I, S. 110. 1938. — EWERTSEN, H. u. E. MEULENGRAAFT: Gichtanfall und erhöhte Harnsäureausscheidung bei Kranken mit Bluterbrechen und Darmbluten. Ugeskr. Laeg. (dän.) 1940, 1157.

FAHR: Pathologische Anatomie des Morbus Brightii. In HENLE-LUBARSCHS Handbuch der Speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. IV/1, S. 156 und Bd. VI/1 u. 2. 1934. — FAHR, TH.: (1) Über Glomerulosklerose. Virchows Arch. 309, 16 (1942). — (2) Zur Frage der Gichtniere. Zbl. Path. 57, 49 (1933). — FALCONER, W.: Zit. nach LEVELLYN. — FALTA u. NOWAZINSKI: Harnsäurestoffwechsel und Akromegalie. Berl. klin. Wschr. 1912 II. — FAUSTKA, O.: Ein experimenteller Beitrag zur Lehre von der individuellen Konstanz der Harnsäure beim Menschen. Pflügers Arch. 155, 523 (1914). — FEISSLY, M.: Thérapeutique antihistaminique. Rev. méd. Suisse rom. 63, 448—449 (1943). — FEULGEN, R.: Chemie und Physiologie der Nucleinstoffe. Berlin 1923. — FEULGEN, R. M. BEHRENS u. S. MAHDHASSAN: Tierische und pflanzliche Nucleosen. Hoppe-Seylers Z. 246, 203 (1937). — FEULGEN, R. u. ROSENBECK: Mikroskopisch-chemischer Nachweis einer Nucleinsäure vom Typus der Thymonucleinsäure. Hoppe-Seylers Z. 135, 203 (1924). — FIESSINGER, N. et M. ROUX: La goutte et l'uricémie des icères hémolytiques familiaux. Bull. Acad. Méd. Paris, III s. 105, 659 (1941). — FINK, C. J.: (1) La goutte larvée. Schweiz. med. Wschr. 1936 II, 660. — (2) Chimie du sang dans la goutte. Paris méd. 1933 I, 270. — FISCHER, E.: Untersuchungen in der Puringruppe. Berlin: Springer 1907. — FISHERG, A. M.: Hypertension and Nephritis. London: Baillière-Tindall 1939. — FISHER, W. and BRETTAUER: Uric acid synthesis in pigeons. Biochemic. J. 29, 2192, 2198 (1935). — FLEISCHMANN u. SALECHER: Versuche über die Beeinflussung des Purinstoffwechsels durch Sekrete der Drüsen mit innerer Sekretion. Z. klin. Med. 80, 456 (1914). — FOLIN, O.: An improved method for the determination of uric acid in blood. J. of biol. Chem. 86, 179 (1930). — FOLIN, O., H. BERGLUND and C. DERICK: The uric acid problem. J. of biol. Chem. 60, 361 (1924). — FOLIN u. W. DENIS: Eine colorimetrische Methode zur Bestimmung der Harnsäure im Blut. J. of biol. Chem. 13, 469 (1912). — FOLIN u. P. A. SCHAFFER: Über die quantitative Bestimmung der Harnsäure im Harn. Hoppe-Seylers Z. 32, 552 (1901). — FOLIN, O. and H. WU: A system of blood analysis. J. of biol. Chem. 38, 81 (1919). — FORTUNATO, A.: L'acido urico enterotropico negli individui affetti da cirrosi epatica. Fol. med. (Napoli) 19, 21 (1933). — FRADÀ, G.: Sul asso uricemico in condizioni normali e patologiche. (CANNAMO, LETTERIO: studi di endocrinologia e di ricambiologia.) Rass. Fisiopat. 10, 607 (1938). — FRANCHINI, A.: Ricerche chimiche sull'influenza dell'adrenalina e dell'atropina pel ricambio purinico endogeno e sull'eliminazione renale delle purine. Arch. Fisiopat. ecc. 4, 247 (1936). — FRANÇON, F.: Deux aspects rares de la goutte. Rev. méd.

Suisse rom. 1943, 265. — FRANK u. SCHITTENKELM: Über die Umsetzung verfütterter Nucleinsäure beim normalen Menschen. Hoppe-Seylers Z. 63, 269 (1909). — FREUND, E.: Some remarks on the constitutional factor in gout. Proc. internat. Kongr. Rheum. a. Hydrol. Lond. 1938, 307. — FRIED, C.: Die Röntgentherapie der Artheritis. Strahlenther. 49, 634 (1934). — FUCHS: Über Episcleritis partialis fugax. Arch. f. Ophthalm. 41, Abt. 4, 229 (1895). — FUTCHER, P. B.: In W. OSLER and T. Mc. CREE: A system of Medecine, II, S. 729. London 1915.

GAENSSLEN: Die Eosinophilie bei der Migräne. Med. Klin. 1921 II, 1232. — GAERDSTAM, R.: Über Harnsäureausscheidung bei Kreatinbelastung. Untersuchungen am Menschen mit besonderer Berücksichtigung der Niereninsuffizienz. Acta med. scand. Suppl. 47, (1935). — GAIRDNER: Die Gicht. Deutsch von C. BRAUN. Wiesbaden 1858. — GALENUS, C.: Gesamtausgabe seiner medizinischen Schriften von KÜHN. Leipzig 1821—1833. — GALINOWSKI, Z.: (1) Untersuchungen über den Stoffwechsel der Harnsäure bei Gesunden. Polskie Arch. Med. wewn. 14, 312 (1936). — (2) Der Einfluß des Hungers auf den Harnsäurestoffwechsel. Arch. Verdgskrkh. 60, 41 (1936). — (3) Einfluß kurz dauernden Hungers auf den Austausch der Harnsäure. Polskie Arch. Med. wewn. 14, 770 (1936). — (4) Über die Rhythmik des täglichen Harnsäurestoffwechsels bei gesunden Menschen. Arch. Verdgskrkh. 60, 165 (1936) und Zbl. inn. Med. 88, 473 (1937). — (5) Untersuchungen über den Purinstoffwechsel bei Erkrankungen des Leberparenchyms. III. Der Harnsäurestoffwechsel unter dem Einfluß der Belastung mit Nucleinsäure. Polskie Arch. Med. wewn. 15, 383 (1937). — GARROD, A. B.: Die Natur und Behandlung der Gicht. Deutsch von EISENMANN. Würzburg 1861. — GARRY, R. C.: The static effort and the excretion of uric acid. J. of Physiol. 62, 4, 364 (1927). — GENNES, L. DE: Zit. nach FRANÇON. — GÉRONNE u. J. MORGAN: Rheumatismus und Allergie. Beitrag zur Frage der Hauttestungen und der Behandlung von Rheumatismus- und Gichtkranken mit den Allerginen nach GUDZENT. Dtsch. med. Wschr. 1939 I, 497. — GIBSON, H. J. and G. D. KERSLEY: Gout. Med. Press 196, 353 (1938). — GILLAUD, J. M. and J. F. STORY: Amer. chem. Soc. 1938, 259 a. 692. — GOLDSCHIEDER: Über atypische Gicht und verwandte Stoffwechselstörungen. Berl. klin. Wschr. 1914 II. — GRABFIELD, G. P.: (1) A pharmacologic study of the mechanism of gout. Ann. int. Med. 11, 651 (1937). — (2) Clinical possibilities in the study of the renal innervation. New internat. Clin. N. s. 1, 2, 92 (1939). — GRAFE: Aussprache über Diagnose und Behandlung der Gicht. Med. Klin. 1941, 1010. — GRAY, M. G. and G. P. GRABFIELD: Studies on the denervated kidney. II. The action of sodium salicylate on the uric acid, allantoin, sodium chloride and total nitrogen excretion in dogs. J. of Pharmacol. 52, 383 (1934). — GRAHAM, G.: The treatment of gout. Proc. roy. Soc. Lond. 20, 1 (1927). — GUDZENT, F.: (1) Physikalisch-chemische Untersuchungen über das Verhalten der harnsauren Salze in Lösungen. Hoppe-Seylers Z. 66, 150 (1908). — (2) Hoppe-Seylers Z. 60, 25 u. 38 (1909). — (3) Hoppe-Seylers Z. 63, 455 (1909). — (4) Das Harnsäureproblem in der Medizin. Z. klin. Med. 99, 20 (1924). — (4a) Klin. med. Wschr. 1926, 1069. — (5) Über Gicht- und Rheumatismusprobleme. Klin. Wschr. 1927 II, 2404. — (6) Testung und Heilbehandlung von Rheumatismus und Gicht mit spezifischen Allerginen. Dtsch. med. Wschr. 1935 I, 901. — (7) Spezifische Eiweißallergie als Ursache von Gicht und Ischias. Med. Klin. 1937 I, 395. — GUDZENT u. HOLZMANN: Klinische und morphologische Beiträge zum Gichtproblem. Z. klin. Med. 106, 117 (1927). — GUDZENT u. KEESER: Experimentelle Beiträge zur Pathogenese der Gicht. Z. klin. Med. 94, 1, (1922). — GUDZENT, WILLE u. KEESER: Experimentelle Beiträge zur Pathogenese der Gicht. Z. klin. Med. 90, 147 (1921). — GUTTENTAG: Studien über die Retention einiger harnfähiger Substanzen bei beginnender Niereninsuffizienz. Zbl. inn. Med. 47, 1114 (1925).

HALDANE and KENAWAY: Zit. nach QUICK (1). — HALPERN, N.: Etude expérimentale des antihistaminiques de synthèse. Essais de chimiothérapie des états allergiques. J. méd. Lyon 23, 409—411 (1942). — HALSTED, J. A.: Gout. Report of an unusual case in a woman. New England J. Med. 218, 723 (1938). — HAMMARSTEN, G.: The solubility of uric acid and the primary urates in water and salt solutions at 37° with special reference to the formation of sediment in the urinary passages. C. r. Soc. Trav. Labor. Carlsberg 19, 1 (1932). — HANHART, E.: Erbpathologie des Stoffwechsels. In Handbuch Erbbiologie des Menschen, Bd. IV, S. 674. Berlin: Springer 1940. — HANHART: Vererbung und Konstitution bei Allergie in Lehrbuch BERGER-HANSEN: Allergie. Leipzig: Georg Thieme 1940. — HARDING, V. J., K. ALLIN and H. B. v. WYCK: Non protein nitrogen and uric acid values in blood in pregnancy. J. Obstetr. 31, 595 (1924). — HARPUDER, A.: Pharmakologische Beeinflussung des Purinstoffwechsels beim Menschen. Einwirkung sympathikotroper und vagotroper Pharmaca. Z. exper. Med. 42, 1 (1924). — HARPUDER, A. u. H. ERBSEN: Untersuchungen zur Löslichkeit der Harnsäure. I. Biochem. Z. 148, 344 (1924). — HASKINS, H. D.: The uric acid solvent power of urine after administration of Piperazin, Lysidin, Lithium Carbonate and other Alkalies. Arch. int. Med. 17, 405 (1916). — HEBERDEN: Opera medica, Cap. 28. Leipzig: L. H. Friedländer 1831. — HEIDENHAIN, M.: Plasma und Zelle, I. Jena 1907. — HEILMEYER, L.: Das Blut. In Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie. Jena:

Georg Fischer 1935. — HEITZ, E.: Heterochromatin, Chromozentren, Chromosomen. Ber. dtsh. bot. Ges. **47** (1929). — HELLER, J.: Über den Harnsäuregehalt der menschlichen Blutkörperchen. Biochem. Z. **279**, 149 (1935). — HENCH, P. S.: The diagnosis of gout and gouty arthritis. J. Labor. a. clin. Med. **22**, 48 (1936). — HENCH, P. S., W. BAUER and al.: The problem of rheumatism and arthritis. Ann. int. Med. **13**, 1656 (1940). — HENCH, P. S., F. R. VANZANT and R. NOMBARD: Collect. Papers Mayo-Clin. **20**, 790 (1928). — HENDERSON, L. I.: Blut, dtsh. von M. TENNENBAUM. Dresden: Theodor Steinkopff 1932. — HERRICK, W. W. and L. TYSON: Gout, a forgotten disease. Amer. J. med. Sci. **192**, 483 (1936). — HESS, W. R.: (1) Das vegetative Funktionssystem. Schweiz. med. Jb. **1942**, 51. — (2) Vegetatives Nervensystem. Schweiz. Arch. Neur. **50**, 1 (1942). — HEUPKE: Aussprache über Diagnose und Behandlung der Gicht. Med. Klin. **1941 II**, 984. — HIGGINS, CH.: Therapeutische Berichte **1936**, H. 7/8. — HILL, L. C.: Gout. Lancet **1938 I**, 826. — HILLE, K.: Prüfung des Harnsäurespiegels im Blut von Rheumatikern im Verlauf einer Badekur. Z. Rheumaforsch. **3**, 104 (1940). — HIPPOKRATES: De affect. int. lib. VII; Aphorism. VI. — HIRSCH, A.: Handbuch der historisch-geographischen Pathologie, Bd. 2, 2. Aufl. 1883. — HIS, W. H.: Die Ausscheidung von Harnsäure im Urin der Gichtkranken, mit besonderer Berücksichtigung der Anfallszeiten und bestimmter Behandlungsmethoden. Dtsch. Arch. klin. Med. **65**, 156 (1900). — HÖGLER: Aussprache über Diagnose und Behandlung der Gicht. Med. Klin. **1941 II**. — HOFFA u. WOLLENBERG: Arthritis deformans. Stuttgart: Ferdinand Enke 1908. — HOFMEISTER, F.: (unveröffentlichte Mitteilung betr. die Ursache der Uratniederschläge.) — HOLBROOK, W. P. and H. D. HASKIN: Blood uric acid in nephritis. J. Labor. a. clin. Med. **12**, 1, 10 (1926). — HOPKINS, F. G.: Proc. roy. Soc. Lond. **52**, 93 (1892). — HORBACZEWSKI, J.: Untersuchungen über die Entstehung der Harnsäure im Säugetierorganismus. Sitzgsber. Akad. Wiss. Wien, Math.-naturwiss. Kl. **1889**, 98, 301. — HUBER: Zur Verwertung der Röntgenstrahlen im Gebiete der innern Medizin. Dtsch. med. Wschr. **1896 I**, 182. — HUSS, M.: Alcoholismus chronicus. Stockholm 1849.

JACOBSON, B. M.: The uric acid in the serum of gouty and of non gouty individuals. Its determination by FOLINS recent method and its significance in the diagnosis of gout. Ann. int. Med. **11**, 1277 (1938). — JEANBRAN, E., P. CHRISTOL et E. NIKOLITCH: L'hyperuricémie. J. d'Urol. **15**, 249 (1923). — JERVELL, O.: Investigation of the concentration of lactic acid in blood and urine under physiologic and pathologic conditions. Acta med. scand. (Stockh.) Suppl. **24** (1928). — JOFFE, D.: Untersuchungen über den Harnsäurestoffwechsel. Arch. Verdgskrkh. **57**, 25 (1935). — JONES, W.: On the physiological agents which are concerned in the nuclein fermentation, with special reference to four independent desaminases. J. of biol. Chem. **9**, 169 (1911). — JONESCO, M. A. et A. POPESCO: Sur le dosage de l'acide urique dans l'urine et dans le sang par la méthode phosphotique et la nouvelle méthode chromométrique. Bull. Soc. Chim. biol. Paris **21**, 264 (1939). — JOSLIN, E. P.: The treatment of diabetes mellitus, 6. edit. London: Kimpton 1937.

KARRER, P.: Lehrbuch der organischen Chemie. Leipzig: Georg Thieme 1940. — KARRER, P., B. H. RINGIER, J. BUCHT, H. FRITSCHKE u. U. SOLMSSSEN: Über Cozymase. Helvet. chim. Acta **20**, 55 (1937). — KARRER, P., G. SCHWARZENBACH, F. BENZ u. U. SOLMSSSEN: Über Cozymase. Helvet. chim. Acta **19**, 811 (1936). — KAYSER et COSTA: Harnsäurestoffwechsel und Diabetes insipidus. Ann. de Physiol. **5**, 370 (1929). — KAYSER et BRETON: Harnsäurestoffwechsel und Diabetes insipidus. C. r. Acad. Sci. Paris **180**, 1794 (1925). — KERN, A. u. E. STRANSKY: Beitrag zur colorimetrischen Bestimmung der Harnsäure. Biochem. Z. **290**, 419 (1937). — KIENBOECK, R.: (1) Röntgendiagnostik der Knochen- und Gelenkkrankheiten, Bd. II, Teil I. Berlin u. Wien: Urban & Schwarzenberg 1938. — (2) Zur Unterscheidung von Gicht und Tuberkulose der Gelenke. Med. Klin. **1939 II**, 1394. — KIMMELSTIEL, P.: Glomerular changes in arteriosclerotic contraction of the kidney. Amer. J. Pathol. **11**, 483 (1935). — KIMMELSTIEL, P. and WILSON: Intercapillary lesions in the glomeruli of the kidney. Amer. J. Path. **12**, 83 (1936). — KLEIN, R. J. and S. A. LEVISON: Effect of reticulo-endothelial blockade on uric acid of blood. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. **29**, 885 (1932). — KLEIN, W.: Experimentelle Studien über den Nucleinstoffwechsel. (1) XXXI. Mitt.: Über die fermentative Depolymerisierung der tierischen Nucleinsäure. Hoppe-Seylers Z. **218**, 164 (1933). — (2) XXXVII. Mitt.: Über Nucleosidase. Hoppe-Seylers Z. **231**, 125 (1935). — KLEIN, W. u. A. ROSSI: Experimentelle Studien über den Nucleinstoffwechsel. XXXVI. Mitt.: Fermentative Untersuchungen über den Aufbau des Polynucleotidmoleküls. Hoppe-Seylers Z. **231**, 104 (1935). — KLEIN, W. u. S. J. THANNHAUSER: Experimentelle Studien über den Nucleinstoffwechsel. (1) XXXII. Mitt.: Über die Ribodesose Guanylsäure. Hoppe-Seylers Z. **218**, 173 (1933). — (2) XXXV. Mitt.: Die Pyrimidin Nucleotide aus Thymusnucleinsäure. Hoppe-Seylers Z. **231**, 96 (1935). — KLEINMANN, H. u. H. BORK: Untersuchungen über Uricolyse. III. Untersuchungen über die Spaltprodukte der fermentativen Harnsäurespaltung. Biochem. Z. **262**, 20 (1933). — KLEINSCHMIDT, O.: Die Harnsteine. Berlin: Springer 1911. — KLEMPERER, G.: Zur Pathologie und Therapie der Gicht. Dtsch. med. Wschr. **1895 I**, 655. — KLINGE, E.: (1) Erg. Path.

- 27, 1 (1933). — (2) Durch Urate lokalisierte allergische Gicht. (Zur Pathogenese der Gicht.) Zbl. Path. 71, Erg.-H., 435 (1939). — KLINGE, F. u. H. RODRIGUEZ: Experimentelle Untersuchungen zur Frage: Gicht und Allergie. (Durch Urate lokalisierte allergische Arthritis.) Beitr. path. Anat. 103, 350 (1939). — KOLLER, F.: Die Erythropoese bei der perniciosen Anämie mit besonderer Berücksichtigung der quantitativen Verhältnisse. Dtsch. Arch. klin. Med. 184, 568 (1939). — KOLLER, F. u. F. LEUTHARDT: Nekrose und Autolyse. Beitrag zur Kenntnis der dystrophischen Verkalkung. Klin. Wschr. 1934 II, 1527. — KOLLER, F. u. ZOLLINGER: Gichtische Nephrosklerose. Schweiz. med. Wschr. 1944 (im Druck). — KOLLMANN, G.: Über Harnsäuresynthese im menschlichen Organismus. Biochem. Z. 123, 235 (1921). — KOMITA, Y.: Studies on „nucleotide-N-ribosidase“. J. of Biochem. 25, 405, (1937). — KOSSEL, A.: (1) Über Nucleinsäure. Zbl. med. Wiss. 31, 496 (1883). — (2) Zur Chemie des Zellkerns. Hoppe-Seylers Z. 10, 248 (1886). — KRAFKE, jr. J.: (1) Endogenous uric acid and hematopoiesis. III. Uric acid outputs and reticulocyte counts as effected by glycine, caffeine, urea, bilirubin, atophan and xylose. J. Labor. a. clin. Med. 17, 428 (1932). — (2) Endogenous uric acid and hematopoiesis. J. of biol. Chem. 83, 409 (1929). — KRAUSS: (1) Der Harnsäuregehalt des Blutes bei Erkrankungen der Niere im Vergleich zum Reststickstoff und Kreatin. Dtsch. Arch. klin. Med. 138, 340 (1922). — (2) Über den minimalen Eiweißverbrauch eines Akromegalen. Klin. Wschr. 1926 I, 700. — KREBS: Das Röntgenbild der Osteoarthritis. Fortschr. Röntgenstr. 25. — KREBS, H. A. u. K. HENSELEIT: Untersuchungen über die Harnstoffbildung im Tierkörper. Hoppe-Seylers Z. 210, 33 (1932). — KREHL, L.: Entstehung, Erkennung und Behandlung innerer Krankheiten, Bd. 1, 14. Aufl. Berlin: Vogel 1932. — KRÜCKMANN: a) Iritis urica. GRAEFE-SAEMISCHS Handbuch, Bd. 5, Kap. VI, S. 35. 1908. — b) Über okulare Gichtanfälle. Med. Klin. 1910, 1471. — KÜHNAU, J. u. M. SCHIERING: Neue Untersuchungen über den Purinstoffwechsel bei Gicht und seine Beeinflussung durch Vitamin B₁. Klin. Wschr. 1940 I, 705. KÜLZ: Zit. nach HANHART, Erbpathologie des Stoffwechsels. — KÜRTI u. GYÖRGYI: Harnsäurestoffwechsel und Insulin. Klin. Wschr. 1927 II, 1426. — KÜRTI, L.: Untersuchungen über den Harnsäurestoffwechsel bei Nierenkranken. Z. klin. Med. 122, 585 (1932). — KÜRTI, L. u. C. SELLEI: Über die Wirkung der Harnsäure auf den Gewebsstoffwechsel. Biochem. Z. 256, 209 (1932). — KUIPERS, F. C.: Dimenformen in großen Dosen zur Behandlung primär chronischer rheumatoider Arthritis. Nederl. Tydschr. Geneesk. 1935, 5122. KURAMOTO, T.: Über den Einfluß der Gallensäure auf die Nucleinverdauung. (I) II. Einfluß der Cholsäure auf den p_H und die Phosphatausscheidung im Darmsaft. J. of Biochem. 19, 425 (1934). — (2) III. Einfluß der Cholsäure auf die Ausscheidungen von Na, K, Ca und Mg im Darmsaft. J. of Biochem. 19, 437 (1934).
- LABBÉ, M., P. L. VIOLE et F. NEPVEUX: (1) Recherches sur le métabolism. intermédiaire des purines chez les goutteux. C. r. Soc. Biol. Paris 119, 1095 (1935). — (2) Goutte et hyperuricémie. Presse méd. 1936 II, 1201. — LANCEREAUX: (1) Endocardite mitrale avec dépôts uratiques. Gaz. méd. Paris 1868. — (2) Article „Rein“ du Dictionnaire encyclopédique. Sci. méd. par Déchambre. 3, 3 (1876). — (3) Le rhumatisme chronique. Unión méd. 1889, Nr. 154. — LANDERER: Pathologisch-chemische Notizen in BUCHNER'S Repertorium der Pharmacie, 1847, 95. — LANDOLT, R. F.: Über die Wirkung des Colchins auf das normale und leukämische Blutbild und Knochenmark. Dtsch. Arch. klin. Med. 1943 (im Druck). — LANG, F. J.: Gelenkgicht (Arthritis urica). In Handbuch Spezielle Pathologische Anatomie und Histologie von HENKE-LUBARSCH-ROESSLE, Bd. IX/3, S. 309. 1937. — LAUGIER: Zit. nach MINKOWSKI. — LECORCHÉ: Traité de la goutte. Paris 1884. — LE COULTER, L.: Über die Bedeutung der Harnsäure in der Ätiologie der Psoriasis. Arch. Dermat. 174, 650 (1936). — LEHMANN: Zit. nach MINKOWSKI. — LENZ, F.: Menschliche Erblehre. In BAUR-FISCHER-LENZ. München: J. F. Lehmann 1936. — LEOPOLD, J. S., A. BERNHARD and H. G. JACOBI: Further studies in the uric acid metabolism of children. Amer. J. Dis. Childr. 29, 191 (1925). — LESSIAK, Pater: s. Z. dtsch. Altertum. — LETTERER, E.: Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie der Lipoidosen. Verh. dtsch. path. Ges. 1938, 12. — LEVENE, P. A. and L. W. BASS: Nucleic acids. New York 1931. — LEVENE, P. A. and E. S. LONDON: The structure of thymonucleic acid. J. of biol. Chem. 83, 793 (1929). — LEVENE, P. A. and R. S. TIPSON: The ring structure of thymidine. J. of biol. Chem. 109, 623 (1935). — LEVISON, F.: Zur Lehre von der Pathogenese der Gicht. Z. klin. Med. 26, 293 (1894). — L'HÉRITIER: Zit. nach MINKOWSKI. — LICHTWITZ, L.: (1) Über die Bildung der Harn- und Gallensteine. Berlin 1914. — (3) Klinische Chemie. 2. Aufl. Berlin: Springer 1930. — (4) Die Gicht. Handbuch der Ophthalmologie, Bd. 7 (Auge und Allgemeinleiden) S. 17. 1932. — LICHTWITZ, L. u. CZONTITZER: Zur Frage der Uricolyse. Z. klin. Med. 104, 1 (1926). — LICHTWITZ, LIESEGANG u. SPIRO: Medizinische Kolloidlehre. Dresden: Theodor Steinkopff 1935. — LINDSAY, J.: Zit. nach LLEWELLYN. — LINossier: La pathogénie de la goutte. Arch. Mal. Appar. digest. 1911, 229. — LIESEGANG, R. E.: Chemische Reaktionen in Gallerten. Leipzig 1898. — LITTEN: Ein Fall von schwerer Gicht mit Amyloiddegeneration. Virchows Arch. 66, 129 (1876). — LOCHIE, L., MAXWELL and R. S. HUBBARD: Gout. Changes in symptoms and purine metabolism produced by high fat diets in 4 gouty patients. J. amer. med. Assoc. 104, 2072 (1935). — LÖFFLER, W.: Gicht,

Kalkgicht, Alkaptonurie. Schweiz. med. Wschr. **63**, 1188 (1933). — LOHMANN, K.: Der Stoffwechsel des Muskels. In Handbuch Biochemie, Erg.-Bd. 3, 1936. — LUCKE, H.: (1) Das Harnsäureproblem und seine klinische Bedeutung. Erg. inn. Med. **44**, 499 (1932). — (2) Die Rolle der Harnsäure bei der Gicht. Dtsch. med. Wschr. **1934 II**, 1783. — LUCKEN, B.: Über die Harnsäureausscheidung durch die Froschniere. Pflügers Arch. **229**, 447 (1932). LUFF, A. P.: Die Gicht. Deutsch von WICHMANN. Berlin 1900.

MCCARTY: Zit. nach LLEVELLYN. — MCCLURE, J. J. R.: Zit. nach LLEWELLYN. — MACLEOD u. H. J. KNAPP: The influence of alkali administration on the urinary excretion of lactic acid. Amer. J. Physiol. **42**, 460 (1916). — MAGNUS-LEVY: (1) Beiträge zum Stoffwechsel bei Gicht. Berl. klin. Wschr. **1896**. — (2) Über Gicht, klinische Beobachtungen, chemische Blutuntersuchungen und Stoffwechselfersuche. Z. klin. Med. **36** (1898). — MAKINO, K.: Über den Nucleinstoffwechsel. (1) I. Mitt. Hoppe-Seylers Z. **225**, 147 (1934). — (2) II. Mitt. Hoppe-Seylers Z. **225**, 151 (1934). — (3) III. Mitt. Hoppe-Seylers Z. **225**, 154 (1934). — (4) IV. Mitt.; Hoppe-Seylers Z. **231**, 149 (1935). — (5) V. Mitt. Hoppe-Seylers Z. **232**, 229 (1935). — (6) VI. Mitt. Hoppe-Seylers Z. **232**, 232 (1935). — (7) VII. Mitt. J. of Biochem. of **22**, 93 (1935). — (8) VIII. Mitt. J. of Biochem. **22**, 97 (1935). — (9) IX. Mitt. J. of Biochem. **22**, 109 (1935). — (10) Die Borsäurereaktion und die Struktur der Nucleinsäure. Hoppe-Seylers Z. **233**, 186 (1935). — MANIZADE, M.: Über einen Fall von excessiver Gicht mit besonderer Berücksichtigung der Nierenveränderungen. Arch. inn. Med. **27**, 301 (1935). — MARCHAND: Zit. nach MINKOWSKI. — MARCO, J. DE e F. MARCONI: Ricerche cliniche sul metabolismo dell' acido urico. Metabolismo dell' acido urico e fegato. (Comportamento della curva uricoemica da iniezioni endovenose di acido urico e della uricuria in alcuni epatopazienti. Policlinico **45**, 481 (1938). — MARCOLOGO, F. ed O. MAESTRI: Studi sull' acido urico nelle nefropatie. II Curve uricemiche da carico e influenza su die esse dell' atophan e del tonephin nelle affezioni renali diffuse con insufficienza, nei normali e nelle ipertensioni arteriose. Clin. med. ital. N. s. **66**, 337 (1937). — MARIE, PIERRE: Spondylose rhizomélique. Rev. Méd. **18** (1898). — MARTINI, P.: Gicht. Fortbildungsvortrag. Münch. med. Wschr. **1935 II**, 1860. — MATHIEU, L., L. COLLESSON et G. GIRARD: Manifestations cardiaques des goutteux. Arch. Mal. Coeur **28** (1935). — MATSUMOTO, S.: Studies on the uric acid excreting function of the liver in renal disturbances. (1) I. Experiments in the case, when the kidneys are mechanically disturbed. J. Gastroenterol. **7**, 1 (1935). — (2) II. Experiments in cases of renal disturbance provoked by drugs. J. Gastroenterol. **7**, 7 (1935). — (3) III. Experiments by perfusion of the liver of a rabbit. J. Gastroenterol. **7**, 9 (1935). — MC EWEN, CURRIER, J. J. BUNIN and R. C. ALEXANDER: Bacteriologic and immunologic studies in arthritis, II. J. Labor. a. clin. Med. **21**, 465 (1936). — MEDVEL, C. V.: Über ein bemerkenswertes Zusammentreffen von Arthritis urica, Urämie, Typ VAQUEZ, und Hypernephroma malignum. Wien. Arch. inn. Med. **24**, 417 (1934). — MELKA, J.: Harnsäureausscheidung bei sehr purinarmer Ernährungsweise. Pflügers Archiv **232**, 61 (1933). — MENDEL: (1) Reizharnsäure. Klin. Wschr. **1922 II**, 1261. — (2) Die Blutharnsäure als Indikator für die Prüfung der Nierenfunktion. Z. klin. Med. **39**, 400 (1924). — MEYERHOF, O.: Die chemischen Vorgänge im Muskel. Berlin 1930. — MICHAELIS: Über den Harnsäurestich. Z. exper. Path. u. Ther. **14**, 255 (1913). — MIESCHER, F.: (1) Medizinisch-chemische Untersuchungen. Hoppe-Seylers Z. **1871**, 441. — (2) Die Spermatozoen einiger Wirbeltiere. Verh. naturw. Ges. Basel **6**, 138 (1874). — (3) Physiologisch-chemische Untersuchungen über die Lachsmilch, ed. Schmiedeberg. Arch. f. exper. Path. **37**, 100 (1896). — MILOWIDOW, P. F.: Über den Gehalt der hyperchromatischen somatischen Zellkerne an Thymusnucleinsäure. Planta (Berl.) **25** (1936). — MINNIBECK, H.: Zur Frage der Ausscheidung der Harnsäure bei übermäßiger Ernährung. Piperazintherapie. Zbl. inn. Med. **99**, 463 (1939). — MOELLENDORFF, W. von: Klin. Wschr. **1939 I**, 1098. — MOORE, N.: Some observations on the morbid anatomy of gout. St. Bartholom. Hosp. Rep. **23**, 289 (1887). — MORACZEWSKI, W., S. GRZYCKI, H. JANKOWSKI u. R. SLIWINSKI: Über den Harnsäuregehalt des Blutes und die Harnsäureausscheidung durch den Harn in Abhängigkeit von der Ernährungsart. Polskie Arch. med. wewn. **11**, 232 (1933). — MORGAGNI: De sedibus et causis morborum. Epist. LVII. — MÜLLER, F.: Mündliche Mitteilung betr. Atophanbehandlung. — MÜLLER, E. u. H. STEUDEL: Beiträge zur Kenntnis des Säuglingsstoffwechsels. 3. Mitt. Über die Harnsäureausscheidung des normalen Säuglings. Arch. Kinderheilk. **78**, 41 (1926). — MUNK, F.: Grundriß der gesamten Röntgendiagnostik der inneren Krankheiten. Leipzig: Georg Thieme 1922. — MYERS, V. C., M. S. FINE and W. G. LONCH: The significance of the uric acid urea and creatinine of the blood in nephritis. Arch. int. Med. **17**, 570 (1916). — MYERS, V. C. and M. S. FINE: Comparative distribution of urea, creatinine, uric acid and sugar in blood and spinal fluid. J. of biol. Chem. **37**, 239 (1919).

NAUNYN, B.: Diabetes mellitus, Bd. VII von NOTHNAGEL'S Handbuch spezielle Pathologie und Therapie. 1898. — NEERGAARD, K. v., C. HAFFTER u. M. BRUCK: Über das Wesen der harnsauren Diathese und die Pathogenese der Gicht, mit Richtlinien für die physikalische Therapie derselben. Helvet. med. Acta **5**, 675 (1938). — NEUWIRTH, J.: Hourly

elimination of certain urinary constituents during brief fasts. *J. of biol. Chem.* **29**, 477 (1917). — NEWTON, E. B.: A chromogenic tungstate and its use in the determination of the uric acid of blood. *J. of biol. Chem.* **120**, 315 (1937). — NEWTON, E. B. and A. K. DAVIS: (1) The distribution of the combined uric acid in the corpuscles of beef blood. *J. of biol. Chem.* **54**, 601 (1922). — (2) Combined uric acid in human, horse, sheep, pig, dog and chicken blood. *J. of biol. Chem.* **54**, 603 (1922).

OKAUE, S.: (1) Über den Einfluß der Radiumemanation auf den Harnstoffwechsel. *Fol. pharmacol. jap.* **18**, 87 (1934). — (2) Über den Einfluß der Röntgenstrahlen auf den Harnsäurestoffwechsel. *Fol. pharmacol. jap.* **19**, 259 (1934). — OKUI, T.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung des Fraxinins und einiger anderer Diuretica, sowie Gichtmittel auf die Harn- und Harnsäureausscheidung. *Tokohu J. exper. Med.* **32**, 225 (1938). — OLIVER, T.: Lead poisoning. Edinburgh a. London 1891. — OLLIVIER: Contribution à l'histoire de la goutte spinale. *Arch. de Physiol.* **5**, 857 (1878). — OPSAHL, R.: Hematopoiesis and endogenous uric acid. *Acta med. scand. (Stockh.)* **102**, 611 (1939). ORD and GREENFIELD: *Verh. internat. Kongresses in London. Bd. II*, 1881. — OSLER, W.: *Zit. nach LLEWELLYN.*

PARACELSDUS: Von den 5 Entien, genannt Volumen medicinae paramirum de medica industria (um 1520). Ausgabe v. SUDHOFF, Bd. 1, S. 163—239. München und Berlin. — PARDO, J. M., C. GARGALLO y VAN BAUMBERGHEN: Über Harnsäurevermehrung im Blut. *Ann. Med. int. (span.)* **5**, 281 (1936). — PAROULEK, J.: Our experimental observations in purine metabolism. *Acta med. scand. (Stockh.)* **80**, 127 (1933). — PARRY, C. H.: *Zit. nach LLEWELLYN.* — PATISSIER: Rapport sur l'emploi des eaux de Vichy dans le traitement de la goutte. *Zit. nach MINKOWSKI.* — PAUL, J. T., W. O. BROWN and L. R. LAMARZI: Effect of Colchicin on chronic myeloid leucemia. *Amer. J. clin. Path.* **11**, 210 (1941). — PELLEGRINI, M.: Il ricambio dell'acido urico nella tubercolosi polmonare. *Arch. Ist. biochim. (ital.)* **5**, 225 (1933). — PEMBERTON, R.: Considerations bearing on the treatment of arthritis. *Amer. J. med. Sci.* **198**, 589 (1939). — PESCARMONA, M. e F. QUAGLIA: L'influenza dell'acido ascorbico sul ricambio dell'acido urico. *Arch. Fisiopat. ecc.* **5**, 247 (1937). — PETERS, J. P.: *Body water.* Baltimore: C. Thomas 1935. — PETERS, J. P. and D. D. VAN SLYKE: *Quantitative clinical chemistry. Vol. 1.* London: Baillière 1932. — PFEIFFER, E.: (1) Zur Ätiologie und Therapie der Gicht. *Verh. Kongr. inn. Med. Wiesbaden* 1886. — (2) Über die Ausscheidung des Urins während des akuten Gichtanfalls mit besonderer Berücksichtigung der Harnsäure. *Berl. klin. Wschr.* **1896 I**. — POLACK, E. u. S. KIELBERG: Harnsäurebestimmungen im Blute von Kindern. *Hosp. tid. (dän.)* **1932**, 1219. — POMMER, G.: (1) Mikroskopische Untersuchungen über Gelenkgicht. Jena: Gustav Fischer. 1929. (2) Von den Frühstadien und den Rückbildungsbefunden der gichtischen Harnsalzablagerungen. *Beitr. path. Anat.* **90**, 513 (1933). — POTAIN et SERBANESCO: Radiographie des extrémités chez les sujets affectés de goutte ou de rhumatisme chronique. *Bull. Acad. Sci.* **18**, Juni, 1897. — POTTENGER, R. T.: Constitutional factors in arthritis, with special reference to incidence and role of allergic diseases. *Ann. int. Med.* **12**, 323 (1938). PRATT, J. H. (1) Studies on the uric acid in the blood in gout. (2. paper). *Amer. J. med. Sci.* **151**, 92 (1916). — (2) The metabolism in gout. *BARKER'S Endocrinol. a. Metabol.* **4**, 411 (1922). — PRIBRAM: Chronischer Gelenkrheumatismus. In NOTHNAGEL'S *Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie.* Wien 1902. — PRICE, N. L. Gout following salyrgan diuresis. *Lancet* **1939 I**, 22. — PROUT: An inquiry into the nature and treatment of the diabetes, calculus etc. London 1825.

QUICK, A. J.: (1) The relationship between chemical structure and physiological response. IV Conjugation of salicylic acid with glycine and its action on uric acid excretion. *J. of biol. Chem.* **101**, 475 (1933). — (2) A new concept of the significance of uric acid. *Med. Clin. N. Amer.* **17**, 1325 (1934). — (3) The effect of exercise on the excretion of uric acid. *J. of biol. Chem.* **110**, 107 (1935).

RAMIREZ, C.: L'hérédité gouteuse. Thèse de Paris. 1933. — RANGIER, M.: (1) L'acide urique urinaire et l'urochrome. *Bull. Soc. Biol.* **6**, 935 (1924). — (2) L'acide urique urinaire et l'urochrome. *Bull. Soc. Biol.* **17**, 502 (1935). — RATHÉRY, F. et CONTE: Le tophus gouteux. *Presse méd.* **1935 II**, 1377. — RATHÉRY, F. et P. L. VIOLLE: Recherches sur l'acide urique et le calcium, particulièrement au cours des divers états gouteux et rhumatismaux. *Presse méd.* **36**, 1073 (1928). — RAWLS, W. B., S. WEISS and V. L. COLLINS: Liver function in rheumatoid (chronic infections) arthritis. *Ann. int. Med.* **12**, 1455 (1939). — REICHE, F.: Die Harnsäure im Blut und Liquor und in pathologischen Flüssigkeiten. *Z. klin. Med.* **125**, 565 (1933). — REIN: *Lehrbuch der Physiologie.* 1941. — REINDEL, W. u. W. SCHULER: Die Hydrierung von Harnsäure, Xanthin mit überlebenden Gewebsschnitten. (Beitrag zur Kenntnis der Xanthindehydrase). *Hoppe-Seylers Z.* **247**, 172 (1937). — RENDU: Goutte. in *Dictionnaire encyclop. Sci. méd. par Déchambre, IV Sér. Tome X.* 1884. — RICHARDS, A. N., P. A. BOTT and B. B. WESTFALL: Experiments concerning the possibility that inulin is secreted by the renal tubules. *Amer. J. Physiol.* **123**, 281 (1938). — RIEKEN: *Zit. nach LLEWELLYN.* — RIDDLE, M.: The endogenous uric acid metabolism in pernicious anemia

J. clin. Invest. 8, 69 (1930). — RINDFPEISCH, E.: Über Bildung und Rückbildung gichtischer Topphi. Virchows Arch. 171, 361 (1903). — ROBECCI, A.: La teoria allergica della gotta e l'importanza dell'acido urico nella patogenesi della malattia. Med. contemp. 2, 470 (1936). — ROBECCI, A. e M. PESCARMONA: Studi sul metabolismo purinico. Le alterazioni del fegato nei gottosii. Arch. Sci. med. 45, 875 (1938). — ROBECCI, A. e F. QUAGLIA: Ricerche sulla eliminazione dell'acido urico per via gastrica. I. Uricogastria in condizioni normali e patologiche. Arch. Sci. Med. 61, 341 (1936). — ROBERTS, W.: On the chemistry and therapeutics of uric acid, gravel and gout. London 1892. — ROESSLE: Neuere Ergebnisse der Rheumatismus- und Gichtforschung. In Gicht, Rheuma, Aufbrauchkrankheiten. Dresden. — ROHR, K.: Das menschliche Knochenmark. Leipzig: Georg Thieme 1940. ROHR, K. u. F. KOLLER: (1) Über die Abstammung der Thrombozyten. Klin. Wschr. 1936 II, 1549. — (2) Der Wirkungsmechanismus des Antiperniciosaprinzip. Nord. med. Tidskr. 1938, 1307. — ROSE, W. C.: The influence of food ingestion upon endogenous purine metabolism. J. of biol. Chem. 48, 563, 575 (1921). — ROSENBLUM, J.: The blood pressure in gout. J. Amer. med. Assoc. 70, 2000 (1918). — ROSENTHAL, F.: Harnsäureabbau und Wasserstoffionen-Konzentration. Biochem. Z. 255, 200 (1932). — ROSENSTEIN: Zit. nach MINKOWSKI. — ROTHER: Über die Harnsäureausscheidung nach parenteraler Zufuhr von Purin Nucleotiden beim gesunden Menschen. Hoppe-Seylers Z. 114, 149 (1921). — RUSSO, G.: L'uricogenesi nel fegato sopravvivate di pollo. II. L'ammoniaca come precursore immediato dell'acido urico. Arch. Sci. biol. 19, 384 (1934). — RUSZNYAK, S. u. E. HATZ: Neue maßanalytische Mikrobestimmungsmethode der Harnsäure im Harn und im Blut. Biochem. Z. 257, 420 (1933). — RUTLEDGE: Zit. nach LLEWELLYN.

SAGARA, J.: Über die Bildung der Hexon- und Purinbasen bei der Entwicklung des Hühnerreis. Hoppe-Seylers Z. 178, 298 (1928). — SAUERWALD, H.: Etwas über Gicht und Verwandtes. Dtsch. med. Wschr. 1935 II, 1921. — SCHAEDE, R.: Untersuchungen mit der Nuklealreaktion an Kern und Kernteilung. Planta (Berl.) 26, (1936). — SCHAEPLI, T.: Zur Behandlung des Podagra. Schweiz. med. Wschr. 1939 II, 1326. — SCHEELE, K. W.: Examen chemicum calculi urinarii. Opuscula 2, 73 (1776). — SCHEINBERG, D.: The response of blood urea nitrogen, uric acid and plasma cholesterol to parenteral liver extract. J. Labor. a. clin. Med. 21, 690 (1936). — SCHINZ, H. R.: Lehrbuch der Röntgendiagnostik, I. Aufl. Leipzig: Georg Thieme. — SCHITTENHELM, A.: (1) Über die Fermente des Nucleinstoffwechsels menschlicher Organe. Hoppe-Seylers Z. 63, 248 (1909). — (2) Aussprache über Diagnose und Behandlung der Gicht. Med. Klin. 37, 982 (1941). — SCHITTENHELM, A. u. F. CHROMETZKA: Studien über das uricolytische Ferment. Z. physiol. Chem. 162, 188 (1927). — SCHITTENHELM, A. u. HARPUDER: (1) Über das Schicksal gehäuft injizierter Harnsäure beim Menschen. Z. exper. Med. 27, 34 (1922). — (2) Harnsäureumsatz und Harnsäureausfuhr bei Akromegalie. Z. exper. Med. 27, 50 (1922). — (3) Zusammenfassende Darstellung in OPPENHEIM, Handbuch der Biochemie, Bd. VIII, S. 580. Jena: Gustav Fischer 1925. — (4) Der Einfluß parenteral verabreichter freier und gebundener Purinkörper auf die Purinkörperausscheidung im Urin des Menschen. Z. exper. Med. 27, 14 (1922). SCHITTENHELM, A., LONDON u. WIENER: Verdauung und Resorption der Nucleinsäure im Magendarmkanal. (1) Hoppe-Seylers Z. 70, 10 (1910). — (2) Hoppe-Seylers Z. 72, 459 (1911). (3) Hoppe-Seylers Z. 77, 86 (1912). — SCHITTENHELM, A. u. SCHROETER: Über bakterielle Zerstörung der Purinbasen. Zbl. Stoffwechs. 6, 319 (1905). — SCHITTENHELM, A. u. WARNAT: (1) Zur Frage der Harnsäurezerstörung beim Menschen. Z. exper. Med. 3, 397 (1914). — (2) Beitrag zur Frage des Vorkommens organisch gebundener Harnsäure. Z. exper. Med. 3, 403 (1914). — SCHMIDT, G.: Über den fermentativen Abbau der Guanylsäure in der Kaninchenleber. Hoppe-Seylers Z. 208, 185 (1932). — SCHMIDT, R.: Über uratische Diathese. Zbl. inn. Med. 99, 462 (1939). — SCHNITKER, M. G. u. A. B. RICHTER: Nephritis in gout. Amer. J. med. Sci. 192, 241 (1936). — SCHROEDER VAN DER KOLK: Canstatt's Jber. 1853 II, 47. — SCHROEDER, H. O.: On the action of various uric acid elements upon experimental uric acid storage in the kidney. Montreal J. Pharm. 46, 461 (1932). — SCHROEDER, H.: Über den Wirkungsmechanismus des Colchizins. Ther. Gegenw. 74, 475 (1933). — SCHROEDER, H. u. B. B. BAGNSKY: Über die Harnsäureausscheidung durch den Darm und ihre pharmakologische Beeinflussung. Neunyn-Schmiedebergs Arch. 168, 413 (1932). — SCHULER, W.: Die Harnsäuresynthese im Vogelorganismus. Klin. Wschr. 1933 I, 736. — SCHULER, W. u. W. REINDEL: (1) Die Oxydation der Harnsäure in alkalischer Lösung. Hoppe-Seylers Z. 208, 248 (1932). — (2) Die Uricolyse. Hoppe-Seylers Z. 215, 258 (1933). — (3) Die Harnsäuresynthese im Vogelorganismus. — I. Mitt. Hoppe-Seylers Z. 221, 209 (1933). — II. Mitt. Hoppe-Seylers Z. 221, 232 (1933). — III. Mitt. Hoppe-Seylers Z. 234, 63 (1935). SCICLOUNOFF, F. et JUNET: Un nouvel antihistaminique de synthese: l'antergan. Rev. méd. Suisse rom. 63, 570—579 (1943). — SCUDAMORE, C.: A treatise on the nature and cure of gout. London 1816. Deutsch von HESSE, Halle 1819. — SCULL, C. W. and R. PEMBERTON: The influence of dietetic and other factors on the swelling of tissues in arthritis. Ann. int. Med. 8, 1247 (1935). — SHANNON, J. A.: Renal tubular excretion. Physiologie. Rev. 19, 63 (1939). — SHANNON, J. A. and H. W. SMITH: The excretion of inulin, xylose and urea

by normal and phloridzinized man. *J. clin. Invest.* **14**, 393 (1935). — SHERWOOD, K. K.: Observations upon gout. *West J. Surg. etc.* **46**, 596 (1938). — SHINKE, N. and N. SHIGENAGA: A histochemical study of plant nuclei in rest and mitosis. *Cytologia* **4**, (1933). SIEBERT, W.: Aussprache über Behandlung und Diagnose der Gicht. *Med. Klin.* **1941 II**, 1027. — SIVEN, V. O.: Zur Kenntnis der Harnsäurebildung im menschlichen Organismus unter physiologischen Verhältnissen. *Skand. Arch. Physiol. (Berl. u. Lpz.)* **1**, 123 (1901). — SMITH, H. W.: (1) The physiology of the kidney. New York 1937. — (2) Studies in the physiology of the kidney. Porter Lect. Ser. IX Univ. Kansas. Lawrence 1939. — SNYDER, R. G., C. H. TRAEGER, C. A. ZOLL, LE-MOYNE, C. KELLY and F. J. LUST: The use of cinchophen in the treatment of chronic arthritis. *J. Labor. a. clin. Med.* **21**, 541 (1936). SPÜHLER, O. u. H. N. ZOLLINGER: Die diabetische Glomerulosklerose. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **190**, 321 (1943). — STÄHELIN, R.: Aussprache über Diagnose und Behandlung der Gicht. *Med. Klin.* **1941 II**, 984. — STAINSBY, W. J. and E. E. NICHOLSS: The clinical significance of the erythrocytic sedimentation test in rheumatoid arthritis. *J. clin. Invest.* **12**, 1041 (1933). — STANDER, H. J. and A. H. RADELET: The blood chemistry in eclampsia. *Bull. Hopkins Hosp.* **38**, 423 (1926). — STARKENSTEIN, E.: Die Beeinflussung des Purinahaushaltes durch Atophan, Calciumsalze und Radiumemanation. *Biochem. Z.* **106**, 139 (1920). — STEINITZ: Die AMDBARDSche Konstante der Harnsäure. *Ther. Gegenw.* **1922**, Nr. 10. — STEPP u. WENDT: Aussprache über Diagnose und Behandlung der Gicht. *Med. Klin.* **1941 II**, 1008. — STEUDEL, H.: (1) Über die Harnsäureausscheidung bei purinarmer Kost. *Hoppe-Seylers Z.* **124**, 267 (1923). — (2) Über die Harnsäureausscheidung des normalen Säuglings. *Arch. Kinderheilk.* **78**, 41 (1926). — STEUDEL, H. u. ELLINGHAUS: Die Purinbasen im Harn bei purinarmer Kost. *Hoppe-Seylers Z.* **127**, 291 (1923). — STEUDEL, H. u. O. FLÖSSNER: Abbau der Nucleinsäuren. *Handbuch der Biochemie. Erg.-W.* **1/13**, S. 948. 1933. STOECKER, A.: Libellus quo demonstratur: Colchici autumnalis radicem non solum tuto posse exhiberi hominibus etc. Wien 1763. — STOSCH: Versuch einer Ontologie und Therapie des Diabetes mellitus. Berlin 1828. — STRANDGAARD, N. J.: Gigt og urinsur Diatese. Kopenhagen 1899. — STRANGWAYS: Zit. nach LLEWELLYN. — STRÜMPPELL, A.: Chronisch ankylosierende Entzündung der Wirbelsäule und Hüftgelenke. *Dtsch. Z. Nervenheilk.* **11**, 338 (1897). — SWIETEN, VAN: Commentar zu BOERHAAVES Aphorismen. — SYDENHAM, TH., Opuscul. omnia; Tractatus de Podagra et Hydrope. London 1683. Deutsche Übersetzung: Abhandlung über die Gicht in SUDHOFF: *Klassiker der Medizin.* Leipzig: Johann Am: brosius Barth. — SYLLA, A.: Die Bedeutung der Allergie für die endokrine Arthritis-Klin. *Wschr.* **1938 II**, 1511.

TAKAHASHI, M.: Über das Verhalten der Hexon- und Purinbasen, die während der Bebrütung in freier Form im Hühnerei vorhanden sind. *Biochem. J.* **10**, 451 (1929). — TAKAHASHI, M. and M. TOMITA: Über die Harnsäurebildung im Organismus des Hühnerembryos. *Hoppe-Seylers Z.* **184**, 272 (1919). — TALBOTT, J. H. and F. S. COOMBS: Metabolic studies on patients with gout. *J. amer. med. Assoc.* **110**, 1977 (1938). — TANCHRÉ, E.: Ergebnisse der Testung von Rheumatismus und Gicht mit den Allerginen nach GUDZENT. *Münch. med. Wschr.* **1938 I**, 899. — TAUBENHAUS, M. u. W. KOCH: Über die Verteilung der Harnsäure im Rattenorganismus und die Einwirkung der Nierenentnervung auf den Harnsäuregehalt der Niere. *Arch. internat. Pharmacodynamie* **52**, 359 (1936). — THANNHAUSER, S. J.: (2) Über den chemischen Aufbau des Nucleinsäuremoleküls und seine Veränderung im Stoffwechsel des Menschen. *Habil.schr.* — (3) Zur Pathogenese und Therapie der Gicht. *Ther. Halbmh.* **1921**, 717. — THANNHAUSER, S. J. u. CURTIUS: Über den Eiweißumsatz im Stickstoffminimum eines Akromegalen und über seine Beeinflussung durch Röntgenbestrahlung des Kopfes. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **143**, 287 (1924). — THANNHAUSER, S. J. u. DORFMÜLLER: Experimentelle Studien über den Nucleinstoffwechsel. *Hoppe-Seylers Z.* **102**, 148 (1918). — THANNHAUSER, S. J. u. N. WEINSCHENK: Die Bewertung der Harnsäurekonzentration im Blut zur Diagnose der Gicht. *Dtsch. Arch. klin. Med.* **139**, 100 (1922). — THEIS, A. C. and S. R. BENEDICT: Distribution of uric acid in blood. *J. Labor. a. clin. Med.* **6**, 680 (1921). — THIERS, CULLERET et VACHON: Nouvelles observations de syndromes allergiques traités par les substances anti-histaminiques des synthèse. *Soc. méd. Hôp. Lyon* **1942**; in *Presse méd.* **50**, 583 (1942). — THOMPSON: Die chirurgischen Krankheiten der Harnwege. Deutsche Übersetzung, Berlin 1877. — TODD: (1) Practical remarks on gout. London 1843. — (2) Clinical Lectures on certain diseases of urinary organs. 1859. — TRAUT, E. F. and E. G. VRTIAK: A statistical study of allergy in arthritis. *Ann. int. Med.* **13**, 761 (1939). — TROUSSEAU, A.: Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris, Tome II. Paris: Baillière 1862. — TSCHOMTROFF, H.: Chemische Studien über die Entwicklung der Insekten-eier. — *Hoppe-Seylers Z.* **9**, 518 (1885).

ULLMANN, H.: Zur Frage der Harnsäureausscheidung im Urin bei Ikteruskranken. *Z. exper. Med.* **38**, 67 (1923). — UMBER, F.: (1) Zur Pathologie und Therapie der Gicht. *Ther. Gegenw.* **1909**, 75. — (2) Der jetzige Stand der Ätiologie und Pathogenese der Gicht. *Dtsch. med. Wschr.* **1921 I**, 216, 245. — (3) Frühsymptome der Zuckerkrankheit, von Fettsucht und Gicht, ihre Vorbeugung und Behandlung. *Z. ärztl. Fortbildg.* **27** (1930). —

(4) Zur Gicht und ihrer Behandlung. Fortschr. Ther. **16**, 1 (1940). — (5) Aussprache über Diagnose und Behandlung der Gicht. Med. Klin. 1941 **II**, 1010. — UMBER, F. u. RETZLAFF: Zur Harnsäureretention. Verh. Kongr. inn. Med. **1910**, 436.

VALLERY-RADOT, PASTEUR et G. MAURICE: L'accès aigu de goutte est-il l'expression d'une crise anaphylactique? Rev. Immunol. **2**, 541 (1939). — VERSCHUER, A. v.: Erbpathologie, 2. Aufl. Dresden u. Leipzig: Theodor Steinkopff, 1937. — VIOLLE, P. L.: (1) A propos de l'association goutte-diabète. Presse méd. **1937 I**, 186. — (2) Les tophi. Rev. Méd. **55**, 295 (1938). — (3) L'alimentation dans l'étiologie de la goutte. Rev. Méd. **55**, 325 (1938). — VIRCHOW: Seltene Gichtablagerungen. Virchows Arch. **44**, 137 (1868). — VOGTLIN, K. and C. SHERWIN: Adenin und Guanin in Kuhmilch. J. of biol. Chem. **33**, 145 (1918). C. **1919 I**, 37. — VOGL, A.: Crampusneurose und Gicht. Wien. klin. Wschr. **1936 I**, 103. — VOIGT, W.: Harnsäurestudien zur Frage der renal bedingten Hyperuricämie. Z. exper. Med. **91**, 244 (1933). — VOIGT, W. u. H. SCHÜLKE: Harnsäurestudien zur funktionellen Nierenpathologie. Klin. n. Wschr. **1934 II**, 973. — VORHAUS, M. G. and M. L. KRAMER: Studies on thiamin chloride in gout. Trans. amer. ther. Soc. **38**, 109 (1938).

WACHTEL, L. W., E. HOVE, C. A. ELVEHJEM and E. B. HART: Blood uric acid and liver uricase of zinc-deficient rats on various diets. J. of biol. Chem. **138**, 361 (1941). — WAGNER: Krankheiten des Harnapparates. In v. ZIEMSSENS Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie, Bd. IX. 1882. — WAKABAYASI, Y.: Studies on nucleindesaminases. II. Desaminases of riboadenylic acids. J. of biol. Chem. **29**, 247 (1939). — WANT: Zit. nach LLEWELLYN. — WARBURG, O. u. W. CHRISTIAN: (Co-Dehydrase II.) Biochem. Z. **242**, 206 (1931). — WASSILENKO, W. u. D. KRITSCHIN: Der Harnsäurestoffwechsel bei Herzerkrankungen. Z. med. Ciklu. (ukrain.) **3**, 331 (1933). — WATSON, C.: Zit. nach LLEWELLYN. — WEBER, F. P.: Erythramie mit Migräne, Gicht und Thrombophilie. Klin. Wschr. **1935 I**, 15. — WEIL, M. P.: L'Hérédité des gouteux. Presse méd. **1934 I**, 701. — WEIL, M. P. et G. DETRÉ: Goutte et rhumatisme. Contribution à l'étude du „rhumatisme gouteux“, Presse méd. **1933 I**, 484. — WEINTRAUD: Charité-Ann. **20**, 215 (1897). — WEITZ, W.: Die Vererbung innerer Krankheiten. Stuttgart 1936. — WICK, L.: HEBERDENSche Knoten. Wien. med. Wschr. **1908 II**. — WIDAL, ABRAMI et JOLTRAIN: Presse méd. **1925**, Nr. 86. — WIECHOWSKI, W.: Über die Zersetzlichkeit der Harnsäure im menschlichen Organismus. Arch. f. exper. Path. **60**, 185 (1909). — WIENER, H.: Die Harnsäure. (1) Erg. Physiol. **1**, 555 (1902). (2) Erg. Physiol. **2**, 377 (1903). — WILLIAMS, J. L.: Increased amount of uric acid in the blood in the toxemias of pregnancy. J. amer. med. Assoc. **76**, 1297 (1921). WILLIAMSON, C. S.: A clinical study of 116 cases. J. amer. med. Assoc. **74**, 1625 (1920). WINDAUS: Zit. nach P. KARRER in Lehrbuch der organischen Chemie. — WLASSAK, R.: Grundriß der Alkoholfrage, 2. Aufl. Leipzig: S. Hirzel 1929. — WOLLASTON: On gouty and urinary concretions. Philos. Trans. roy. Soc. Lond. **1797**. — WURZER: Zit. nach MINKOWSKI.

ZANELLA, B.: Sul potere uricolitico di alcuni germi della flora intestinale e dei loro prodotti metabolici. Arch. ital. Sci. farmacol. **1**, 61 (1932). — ZWEIFEL, E. u. R. SCHELLER: Über das Vorkommen und die Bedeutung der Milchsäure im Liquor cerebrospinalis bei Eklampsischen. Zbl. Gynäk. **51**, 655 (1927).

Phosphaturie, Oxalurie, Cystinurie, Diaminurie, Aminosurie, Alkaptonurie.

Von

HANSJÜRGEN OETTEL-Berlin.

Mit 6 Abbildungen.

I. Phosphaturie.

1. Besonderheiten im Phosphorsäurestoffwechsel und im Phosphatstoffwechsel.

Die Phosphaturie darf mit Recht zu den Stoffwechselerkrankungen gerechnet werden, da sich im Harn phosphaturischer Kinder eine größere Menge schwer löslicher Calciumphosphate findet als bei gesunden Kindern (SENDTNER, SOETBEER und TOBLER). Die gleiche Tendenz zur Mehrausscheidung von sekundärem und tertiärem Calciumphosphat bei Kranken mit Phosphaturie wurde von UMBER bei Erwachsenen festgestellt. Von diesen Autoren ist eine relative Mehrausscheidung von Calcium gegenüber dem Phosphor im Harn nachgewiesen worden. Eine besondere Vorliebe der Phosphaturiker, das Calciumphosphat durch die Niere und nicht durch den Darm auszuschcheiden, wird von G. KLEMPERER und SOETBEER erörtert; diese Überlegungen sind interessant, doch auch durch genaueste Calciumbilanzversuche von VOORHOEVE soweit geführt worden, daß man annehmen dürfte, die Phosphorsalze des Calciums würden fakultativ überwiegend oder zumindest in steigendem Maße bei der Phosphaturie durch die Nieren ausgeschieden. *Nach den bisherigen Untersuchungen ist es eindeutig zu erkennen, daß bei der Phosphaturie passagere Steigerungen in der Ausscheidung von schwer löslichen Calciumphosphaten zustande kommen.* Bei einer Eliminationsgröße des Gesamtkalkes zwischen 18 und 64% durch den Harn gegenüber der Ausscheidung durch den Stuhl hat sich gezeigt, daß die Kalkausscheidung durch die Nieren bei der echten Phosphaturie bis zu Werten über 75% steigen kann.

Die Funktion der Erdalkalicarbonate wie der Calciumcarbonatsalze als Puffersubstanzen scheint beim Phosphaturiker weniger bedeutungsvoll zu sein oder zumindest gegenüber anderen Puffern eine Zurückdrängung zu erfahren, während sonst Zufuhr von Alkalicarbonaten nach STOLTE und DUBOIS die Kalkretention erhöht und Acidose wie Darreichungen von Salzsäure nach GERHARDT und SCHLESINGER sowie nach RÜDEL die Kalkbilanz negativ werden lassen. Bei der Phosphaturie scheint also der Stoffwechsel der Erdalkalicarbonate insbesondere aber der schwer löslichen Phosphorsalze des Calciums den Reigen des Elektrolyt-haushaltes zwar nicht zu verlassen, aber sich von ihm unabhängiger zu machen. Nach eigenen Beobachtungen haben wir den Eindruck, daß die Quoten des gebundenen Calciums bei der Phosphaturie zu Gunsten der Sonderrolle des ionisierten Calciums absinken. Dafür mag die Beobachtung sprechen, daß schon durch Tonusänderungen im vegetativen Nervensystem, wie man sie durch Vagus- und Sympathicusreizstoffe erreichen kann, das nicht kolloidal gebundene Calcium im Blut ansteigt (ZONDEK). Dann wird es verständlich sein, daß größere Mengen auch auf dem Wege über die Harnausscheidung zu Verlust gehen können, und daß sekundäre und tertiäre Calciumphosphate sich im Harn finden. Bilanzversuche von VOGLER, UMBER und von DOMARUS ließen erkennen, daß in Zeitperioden

mit erhöhtem Vagustonus auf diesem Wege Kalkverluste eintreten, die später durch Perioden verminderter Calciumphosphatausscheidung ausgeglichen werden.

Spielt nun bei der Phosphaturie der Phosphorsäurestoffwechsel oder das Verhalten der schwer löslichen Erdalkaliphosphate die Hauptrolle?

Das Verhalten der Phosphorsäure. Das Vorkommen der Phosphorsäure als Salze und Ester der Orthophosphorsäure läßt zunächst den Reichtum des Erwachsenen an Phosphorsäure zu 2% des Körpergewichts ansetzen. Die Phosphorsäure kommt im Organismus vor als primäres und sekundäres Alkali- und Erdalkaliphosphat, aber auch als tertiäres Alkali- und Erdalkaliphosphat. Hierzu treten an wasserlöslichen Estern Hexosemonophosphorsäure, Hexosediphosphorsäure, sowie Phosphatide und phosphorsäurehaltige Eiweißkörper. Die Entstehung der Phosphattetanie auf dem Umwege der Calciumionisierung deutet jedoch bereits darauf hin, daß Phosphorsäure- und Calciumstoffwechsel eng miteinander verknüpft sind. Entscheidend ist nun, daß bei einer täglichen Aufnahme von 5—10 g HPO_4'' (SHERMAN, VON WENDT) bei der Phosphaturie die HPO_4'' -Bilanz negativ werden kann. Da die Mehrausscheidung von Phosphorsäure im Harn in Form der sekundären und tertiären Erdalkaliphosphate stattfindet, ist eine Entbindung des Phosphorsäurestoffwechsels von dem der Erdalkalien bei der Phosphaturie nicht anzunehmen; im Gegenteil, die Phosphaturie setzt gewisse gleitende Verknüpfungen zwischen Kalk- und Phosphatstoffwechsel aus und führt eine pathologisch enge Bindung herbei.

Im **Kalkstoffwechsel** sind die Calciumgehalte der Knochen und der Organe nach den Daten von FORBES und KEITH bei Phosphaturie nicht gestört. Auch die Resorptionsintensität der Calciumsalze ist bei der Phosphaturie gegenüber der Norm nicht verändert. Setzt man jedoch die für den Erwachsenen täglich notwendige Calciummenge mit SHERMAN zu 0,45 g an, so läßt sich während der in Phasen verlaufenden Phosphaturie ein Negativwerden der Kalkbilanz beobachten. Daß dies auch bei Sprue und Rindeninsuffizienz der Fall sein kann, hat wohl mit der Phosphaturie nichts zu tun, jedenfalls ist die Darreichung von Rindenhormon nicht ohne weiteres imstande, das Ansteigen eines Verlustes von Calciumphosphat z. B. in Form der schwer löslichen sekundären und tertiären Salze zu hemmen (eigene Beobachtungen).

Die **Magnesiumsalze**, die nach BUNGE eine tägliche Zufuhr von 0,6 g notwendig machen, sind deshalb interessant, weil Applikation von Calciumsalzen die Ausscheidung von Magnesiumsalzen erhöht, während umgekehrt Magnesiumsalze die Eliminationsquote von Calcium steigern. Von den $2\frac{1}{2}$ mg-% Magnesium in der Blutflüssigkeit ist nur ein Teil nach den Untersuchungen von HEUBNER frei diffusibel und es würde wichtig sein, festzustellen, ob während der Perioden einer Phosphaturie die Quote des gebundenen Magnesiums im Blute ebenfalls etwas absinkt. Nach unseren Erfahrungen ist die Phosphaturie beim jugendlichen Hypertoniker nicht selten, im Harnsediment finden sich dann fast regelmäßig Tripelphosphate; manchmal scheint sogar der Gesamtmagnesiumwert im Blut beim essentiellen Hochdruck erhöht zu sein, so daß die Ausscheidung von Magnesiumsalzen als Überlauf zu buchen wäre.

Im Ganzen ist bei der Phosphaturie wenigstens während der Schübe mit Ausscheidung schwer löslicher Salze durch den Harn, also sowohl die Ausscheidung von Calcium wie von Magnesium höher als die Aufnahme; deutliche Abweichungen im Mineralgehalt des Organismus treten vielleicht lediglich wegen ihrer kurzfristigen Natur nicht auf.

Die passageren Phasen mit Inkontinenz für Erdalkalisalze lassen unpraktischerweise Ausscheidungen der Phosphate zustandekommen, und hierin liegt ein Charakteristikum bei der Phosphaturie: die kolloidentbundenen Calcium- und Magnesiumionen finden sich im Blut zum Teil als phosphorsäure Salze,

und sie halten die Phosphorsäure auch fest, wenn sie in höherem Maße als in der Norm durch die Nieren ausgeschieden werden. Die Phosphorsäure dürfte bis zu gewissem Grade mehr sekundäre Bedeutung haben, wie sich auch daraus ergibt, daß der Quotient Ca/P bei der Phosphaturie sich nicht als gestört erweist. Insbesondere nicht bei der Ausscheidung durch den Harn. Leitsatz für die klinische Betrachtung der Phosphaturie sei dementsprechend die Diktion von P. GYÖRGY, der folgerichtig die Phosphaturie richtiger als Kalkariurie bezeichnet, auch um der ätiologischen Stoffwechselabweichung Rechnung zu tragen.

2. Klinische Symptomatologie.

Bei der echten Phosphaturie hat die Übersättigung des Harns mit Mono- und Bicalciumphosphat sowohl bei neutraler wie bei amphoterer und schwach saurer Reaktion leicht ein Ausfallen der Salze zur Folge, wenn die ausgeschiedene Menge gegenüber der Norm sich erhöht. Eine gewisse Rolle spielt hierbei nach den Untersuchungen von LICHTWITZ, daß in Zeiten erhöhter nervöser Reizbarkeit ein ätherlösliches Schutzkolloid seitens der Nieren in verringertem Maße abgeschieden wird, so daß man einen nicht manifest getrübbten Harn bei Phosphaturikern durch Ausschüttelung mit Äther zur Ausfällung der Phosphate veranlassen kann. Eine Erschöpfung der Schutzkolloide durch die Ausscheidung großer Mengen schwerlöslicher Phosphate dürfte übrigens eine Rolle spielen.

Nicht allgemein größere Konzentration einer Phosphatausscheidung durch die Nieren ist bei der Phosphaturie gegeben, sondern die Mengen der abgeschiedenen Calcium- und Magnesiumphosphate erfahren eine Steigerung. Die weitgehende Intaktheit der Nierenfunktion bei der Phosphaturie ergibt sich daraus, daß gegenüber Belastungen mit Wasser, Harnstoff und Kochsalz die Niere sich vollkommen gewachsen zeigt. Zulagen von Kochsalz erhöhen nach RINDELL sogar die Möglichkeit beim Phosphaturiker, sekundäres Calciumphosphat durch den Harn zu eliminieren.

Während der Schübe der echten Phosphaturie mit Ausscheidung schwerlöslicher Erdalkaliphosphate bestehen Schmerzen, die nicht selten Kolikcharakter tragen, in der Lenden- und Leistengegend, aber auch im Oberbauch. Während dieser Perioden im Harn auftretende größere Mengen von Krystallkonglomeraten können zu geringer bis mittlerer Hämaturie Anlaß geben. Die gleichzeitig bestehenden Allgemeinerscheinungen mit anfallsweiser Müdigkeit, Migräne und Oberbauchsymptomen sind nicht notwendig gebunden an pH-Änderungen des Serums. Freilich ist eine intensiviertere länger dauernde Sättigung des Harns mit Mono- und Bicalciumphosphat schließlich Anlaß zum Ausfallen dieser Salze. Das Vorkommen der Phosphaturie ist häufig bei allen Kranken, welche dem Formenkreis der vegetativ Stigmatisierten angehören. Die nervöse Beeinflussbarkeit des Vorganges wird durch das anfallsweise Auftreten der Phosphaturie verdeutlicht. Besonders auch Ulcusranke können in bestimmten Phasen Phosphaturie zeigen, die nicht selten auch für immer zurückgehen kann. Es scheint überhaupt, daß die Phosphaturie nicht bei allen Kranken während des ganzen Lebens sich schubweise wiederholt. Der Abstrom der Phosphorsäure ins Gewebe, während der phosphaturischen Phasen, will sagen, der Ansatz von Phosphat unterbleibt zu Gunsten einer Bindung an die Erdalkalisalze. So erweist sich bei der Phosphaturie nach den Untersuchungen von SCHMUCKLER die titrimetrische Bestimmung der Blutphosphatwerte nach der Methode von SAMSON und die P_2O_5 -Ausscheidung im Harn bei konstanter Kost nach oraler Darreichung von 10 g NaH_2PO_4 als wertvoll. Bei akuter Phosphaturie erfolgt gegenüber unbeeinflussten Blut- und Harnphosphatwerten bei Gesunden rascher Anstieg der P_2O_4 -Mengen im Blut und Harn bereits nach 6 Stunden, wobei ein

Maximum etwa mit der 12. Stunde nach der Darreichung resultiert. Die chronische Phosphaturie läßt die Harn- P_2O_5 -Mengen erst langsam bis zu einem Maximum in der 16.—18. Stunde nach der Darreichung ansteigen, nach 24 Stunden ist die Elimination noch nicht vollendet. Bei anorganischen Blutphosphatwerten von 4 mg-% gegenüber 3 mg-% bei Phosphaturikern gegenüber Gesunden ist die Abhängigkeit der Blutphosphate von der Belastung dem Effekt einer Zuckerdarreichung bei Diabetikern nicht unähnlich, wobei der Übertritt von P_2O_5 ins Gewebe sich deshalb nicht in dem Maße und der Zeit vollzieht wie beim Gesunden, weil die Kolloidentbindung der Erdalkalisalze beim Phosphaturiker die Phosphorsäure bereits beim Eingehen der Bindungen als sekundäres und tertiäres Calciumphosphat und als Tripelphosphat fesselt. Die klinische Diagnose Phosphaturie wird neben der Harnuntersuchung manchmal auch eine Bestimmung der Blutelektrolyte zweckmäßig erscheinen lassen. Auch beim Ausbleiben von Konkrementbildungen kann die Abscheidung eines Krystallbreies und dessen Beimischung zum Harn der Ausscheidung der schwerlöslichen Erdalkaliphosphate einige Vieldeutigkeit verleihen: Vermutungen von Konkrementbildungen in den harnableitenden Wegen oder von Tumoren im Gebiet dieser Organe werden nicht selten sogar durch die Fehldiagnose organischer Nervenkrankheiten abgelöst. Die Harnkontrolle, vor allem während der Zeiten mit subjektiven Beschwerden und objektiver Phosphaturie, führt durch den Nachweis eines charakteristischen Sediments zu richtiger Diagnose.

Durchaus nicht immer führt die Phosphaturie zur Steinbildung. Bei manchen Kranken alternieren die Beschwerden mit Ulcussympptomen. Manche Patienten haben 1—2mal in ihrem Leben während einer phosphaturischen Krankheitsperiode einen erfolgreichen Anfall von Nierensteinkolik, um nie wieder zu erkranken. Die abgehenden Steine sind dann klein und glatt und gelangen meist rasch über den Ureter bis zur Blase und weiter durch die Harnröhre nach außen. Nur bei wenigen Patienten erfolgt der Steinabgang weniger prompt und fast zögernd. Die Kolikanfälle sind selten und nicht ungerne gleitet der Stein grade während kolikfreier Perioden in die Blase.

Die nicht häufige Steinbildung bei Phosphaturikern läßt mehr ovaläre, glatte und recht lockere Konkrementbildungen zustande kommen, wobei freilich die konzentrische Schichtung deutliche Bilder ergibt, und die resultierenden Konkremente auch leicht höckrige Oberflächen darbieten können. Die organische Grundlage der Phosphaturie ist durch Auflösung der anorganischen Substanz in schwachen Salzsäurelösungen darzustellen. Eine radiäre Maserung, wie sie bei den Konkrementbildungen aus Oxalat und Urat vorkommt, fehlt regelmäßig. Der Aufbau ist beim vorwiegenden Fehlen von Rißbildungen durch z. T. radial angeordnete Säulchenbildungen gekennzeichnet. Aber auch sphärisch sich anlagernde Krystallbildungen, die vor allem den konzentrischen Schichtungen entsprechen und diese Zonen einnehmen, sind deutlich nachweisbar.

3. Therapie.

Die Elimination von getrubtem Harn bei der idiopathischen Phosphaturie gewinnt dadurch eine Abhängigkeit und die Möglichkeit therapeutischer Hinweise gegenüber dem Nervensystem, das DÜNNER bei einer eitrigen Meningitis das Auftreten von Phosphaturie feststellte. Weiter haben in interessanten Versuchen ECKARDT sowie ROHDE und ELLINGER Splanchnikotomie von einer Abnahme der Acidität des Harnes der operierten Seite gefolgt gefunden. Dies dürfte weniger entscheidend sein, als der darüber hinausgehende Befund, daß splanchnikotomierte Hunde Calcium- und Magnesiumsalze deutlich protahiert ausscheiden, und zwar in Fristen, die den 3—4fachen Wert der Norm ausmachen. Hieraus ergibt sich die Möglichkeit, überbetonte vagische Effekte bei vegetativ Stigmatisierten durch Atropin und andere Substanzen, welche den Vagustonus hemmen, zu mindern. Die hierbei gute diuretische Wirksamkeit von Kalium-

acetat gegenüber Gesunden läßt weiterhin in anderer Richtung der Darreichung von Sympathicomimetis eine gewisse Bedeutung zukommen.

Die Beobachtung von Colica mucosa bei Phosphaturie sollte weniger Hinweis auf eine Minderung der Calciumausscheidung durch den Darm sein, als Signal für die vegetative Stigmatisierung als Ursache eines Ansteigens der Ausscheidung von schwerlöslichen Erdalkaliphosphaten durch den Harn. Dementsprechend lassen sich durch die Medikation von Chinin-Luminal nach dem Vorschlag von G. VON BERGMANN die Beschwerden bei der Phosphaturie mindern.

Die Feststellung von LICHTWITZ, daß bei der echten Phosphaturie die Niere passager zusätzlich der Fähigkeit ermangelt, einen sauren Harn zu eliminieren, berechtigt zu der palliativen Applikation von Rindenhormon, da nach unseren Beobachtungen alle Unterfunktionszustände der Nebennierenrinde auch leichteren Gerads zu einer Minderung der Harnacidität tendieren. Freilich ist diese Überlegung kein Leitseil zu ätiologischen Faktoren, denn der passagere Charakter der Herabsetzung der Elimination saurer Valenzen seitens der Nieren ordnet einmal den Anfall der Phosphaturie fast in die Gruppe der Anfallskrankheiten ein, ein Gewitter im vegetativen System ist imstande, durch Änderung der Tonusverhältnisse wie durch psychische Erregungen die Phosphaturie auszulösen; weiterhin haben wir während Schüben mit Phosphaturie die Abnahme der Harnacidität bei Phosphaturikern nicht obligat gefunden. Die Feststellung von MORACZEWSKI, daß Phosphaturiker manchmal während der phosphaturischen Schübe eine Erhöhung der Ammoniakausscheidung aufweisen, kann ebenfalls diesem Ereignis im Verfolg des ursächlichen vegetativen Syndroms zugeordnet werden. Immerhin darf der Befund Anlaß dazu sein, den Harn sauer zu machen.

Bei Patienten mit Migräneanfällen, die auch zur Phosphaturie neigen, haben wir eine etwa 4—8wöchige Medikation von Anteron oder Pregnyl als leidlich diuretisch wirksam gefunden, dieser Versuch der Applikation von Gonadotropin bei Phosphaturie kann aus der Überlegung heraus empfohlen werden, daß eine bessere Ausrichtung der endokrin-humoralen Steuerung angestrebt wird. Eine Aktivierung der Gonadenfunktion ist in Betracht zu setzen, zumal deren Unterfunktion unstreitig die Phosphaturie begünstigt und ein nephrotroper Einfluß der männlichen und weiblichen Prägungstoffe immerhin nachweisbar ist (vgl. KORENCEVSKY). Änderungen der Harn-p_H und Zunahmen der ätherlöslichen nephrogenen Schutzkolloide müssen nicht zustande kommen, und doch kann durch Gonadotropin die Phosphaturie ausgeschaltet werden, ähnlich wohl wie man das Asthma bronchiale durch eine Umstimmungstherapie beseitigt. Wir legen also keinen spezifischen Wirkungsmechanismus zugrunde. Die Applikation männlicher und weiblicher Prägungstoffe besitzt schließlich nach RATSCHOW diuretische Wirkungen, wobei es nicht ausgeschlossen scheint, daß vorübergehende Darreichungen von Testosteron oder Östradiol-benzoat auch die manchmal sekundär erschöpfte Kolloidbildungsfunktion in der Niere zu begünstigen vermöchten. Im ganzen möchten wir aber ihre unstreitig günstige Wirkung auf die Phosphaturie, die durch eine Darreichung durch etwa 4 Wochen vermittelt werden kann, in einem normalisierenden Effekt auf das endokrine Konzert erblicken, da Wiederholungen der Darreichungen meist nicht nötig sind.

II. Oxalurie.

1. Besonderheiten im Oxalsäurestoffwechsel.

Die Oxalsäure stammt zum Teil zweifellos aus der Nahrung, da im Pflanzenreich Calciumoxalat und Kaliumoxalat weit verbreitet ist. Die Aufnahme

von Oxalsäure erfolgt im wesentlichen durch pflanzliche Nahrung, und hierbei sind Spinat, Rhabarber, Sauerampfer, Kakao und schwarzer Tee durch einen besonderen Oxalsäurereichtum ausgezeichnet. Ein Teil der Oxalsäure wird als schwer lösliches Calciumoxalat durch den Harn ausgeschieden. Vikariierend erfolgt Elimination größerer oder geringerer Quoten durch die Galle. Neben die dem Pflanzenreich entstammende exogene Oxalsäure tritt zweifellos eine endogene Quelle, deren Ursprungsort im intermediären Stoffwechsel gelegen ist. So hat LÜTHJE bei einem Hund nach 16 Hungertagen noch durchschnittlich 9 mg-% Oxalsäure im Harn gefunden. Entscheidend ist die weitere Feststellung von LÜTHJE, nach welcher auch der Mensch bei ausschließlicher Ernährung mit Milch und Zucker noch am 11. Tage mit Sicherheit im Harn Oxalsäure abscheidet. Dieser Nachweis der endogenen Oxalsäure beweist einmal, daß diese ein normales Stoffwechselprodukt ist und weiterhin daß sie nur schwer einem endgültigen Abbau zugeführt werden kann. So haben GAGLIO, FAUST, POHL, G. KLEMPERER und TRITSCHLER injizierte Oxalsäuremengen im Harn wiedergefunden. Wir haben in Untersuchungen an Hunden i.v.-Gaben auch von Steigerungen der ausgeschiedenen Mengen in der Galle gefolgt gesehen.

Freilich erreicht die Konzentration in der Galle höchstens Werte bis zu 8% der Harnkonzentration. Die vikariierende Ausscheidung durch die Galle kann also die Oxalurie während der Zeiten besonders guter Resorption der Oxalsäure, gesteigerter Ausscheidung oder gesteigerter Bildung nicht kompensieren. Eine endogene Bildung der Oxalsäure im Stoffwechsel ist nach den Zusammenfassungen von MEYERHOF und LEHNHARTZ immerhin möglich; insofern als für den oxydativen Essigsäureabbau auch der Übergang in Oxalsäure und schließlich in Kohlensäure und Wasser in Betracht kommt, läßt sich bei der aeroben Endoxydation der Kohlehydrate die Entstehung der Oxalsäure aus endogenem Ursprung schon aus diesen immerhin vertreten.

Die Betrachtung der Pathologie des Oxalsäurestoffwechsels unterbaut zunächst die endogene Oxalsäurebildung durch den Nachweis, daß bei Diabetikern regelmäßig eine Vermehrung der Oxalsäure im Blut und im Harn feststellbar ist. Hier ist die Endoxydation der Kohlehydrate gestört und die Erhöhung der endogenen Oxalsäurebildung zuletzt von BATTISTINI nachgewiesen worden. Diese Angaben ergänzen die früheren Daten von KISCH, MOHR und SALOMON, sowie von AUTHENRIETH und BARTH.

BATTISTINI fand bei Diabetikern die Oxalsäurewerte in Blut und Harn bis auf das 2—3fache der Norm gesteigert. Interessanterweise waren die Werte bei acidotischen Diabetikern relativ niedrig. Der Befund vermehrter Oxalsäuregehalte in Blut und Harn bei Lebererkrankungen, wie Lebercirrhose, Lebercarcinom und Leberlues weist neben einer Ausscheidungsinsuffizienz der Leber für die Oxalsäure auf die enge Verknüpfung des Oxalsäurestoffwechsels mit dem Kohlehydratstoffwechsel hin. Hier sei der Hinweis erlaubt, daß die Bestimmungsmethoden für Oxalsäure freilich recht unzuverlässig sind. Immerhin erscheint die Methode von MAUGERI relativ konstante Werte zu geben. Als normale Blutwerte dürfen etwa 3—4 mg/% gelten. Eine Hemmung der möglichen Endoxydation der Oxalsäure ist im Sauerstoffmangelzustand anzunehmen. Im Unterdruck gehaltene Tiere zeigen Steigerungen der Oxalsäurewerte, die das 3—4fache der Normwerte erreichen können. Untersuchungen von SCAGLIONI, die auch im Zustand der kardiovaskulären Dekompensation die Oxalsäurewerte im Blut mit 6,1 bis 13,1 mg-% deutlich erhöht zeigen, weisen darauf hin, daß das Sauerstoffdebt bei Kardialdekompensierten die Verbrennung verzögert erfolgen läßt, so daß eine endogene Abbausuffizienz der Oxalsäure resultiert. Daß die Harnoxalsäurewerte bei dekompensierten Kranken keine erheblichen Anstiege zeigen, ließe sich dadurch erklären, daß die Stauungsniere die Fähigkeit zur Oxalsäureausscheidung immerhin einschränkt. Von Belang sind die Daten von UDELES, EGOROV und MANUSOVA, nach denen Anoxämie zur Oxalämie führt; sie werden bestätigt durch die Befunde von REALE, BOERY und TERRAY.

D'IGNAZIO und SCOTGIU untersuchten die Oxalsäure und Harnsäureausscheidung nach Verabreichung von Glucose, Insulin, Adrenalin und Schilddrüsenextrakt. Nach Adrenalin und Thyroxin zeigten sich Steigerungen der Oxalsäureausscheidung, jedoch waren klare Beziehungen zwischen Harnsäure- und Oxalsäureelimination nicht erweisbar.

Vom Kreatinstoffwechsel scheint die Oxalsäurebildung nicht wesentlich abhängig, jedenfalls läßt die Kreatinurie keine Parallele zur Oxalurie erkennen. In gleicher Weise wurde von REALE, BOERY und TERRAY wiederholt gefunden, daß Glykokoll keine Bedeutung für Entstehung und vermehrte Ausscheidung von Oxalsäure besitzt.

Die Störung der Oxalurie ist durch das Vorhandensein von Calciumoxalatkrystallen im frisch entleerten Harn gekennzeichnet. Da die Oxalsäure Nierentoxisch ist, kann die Ausscheidung als Calciumsalz als adäquater Entgiftungsvorgang gelten. Ursächlich müßten für die Oxalurie Zustände mit gesteigerter Ausscheidung von Oxalsäure in Betracht kommen können, und es würde sich fragen, ob nicht eine Oxalsäurediathese in ähnlicher Weise vorkommen möchte wie etwa eine uratische Diathese. Der Harnbefund, nach welchem diese Stoffwechselkrankheit ihren Namen erhält, ist durch den Befund der Ausscheidungsform der Oxalsäure als Calciumsalz gegeben. Hier ist der Befund von LOMMEL, MOHR und SALOMON mit richtungweisend. Zufuhr von Leim und leimgebenden Geweben erhöht die Oxalsäureausscheidung, welche an sich keine Beziehung zum Eiweißstoffwechsel hat. Es kann nicht ausgeschlossen werden, daß diese Substanzen die Endoxydation der Oxalsäure nicht eben begünstigen und daß somit eine Mehrabscheidung von Oxalsäure resultiert. Jedoch sind für diese wichtige Frage weitere eingehende Untersuchungen erforderlich. *Auch eine Mehrbildung oder Abbaustörung endogener Oxalsäure bei neurovegetativen Störungen kann bisher festgestellt werden. Zum Beispiel wirken große Eiweißmahlzeiten auslösend.* Auch wenn endgültige Kenntnisse die passagere Entstehung endogener Oxalsäure-Mehrbildung nicht im einzelnen erklären, so ist es unstrittig, daß durch große Erregungen die Bildung und Ausscheidung der Oxalsäure beträchtlich ansteigen kann. Und wir begnügen uns nur deshalb damit, eine Möglichkeit, die zur Oxalurie führt, als Anfallskrankheit zu deklarieren, weil wir die genauen Bedingungen, die zu oxalurischen Krisen führen, nicht kennen. Immerhin sei darauf hingewiesen, daß durch größere Adrenalingaben wie durch 20 γ beim Menschen i.v. nach eigenen Feststellungen erhebliche Steigerungen der Oxalsäureausscheidung ausgelöst werden können, und wer will bestreiten, daß zu hohe Gaben der Muts substanz vegetative Gewitter auslösen. Für diese Fälle ist die Ausscheidung von Calciumoxalat nicht selten.

Stoffwechselfathologisch wird eine Ausscheidung von Calciumoxalat im Harn nicht beobachtet, wenn die Calciumelimination wesentlich ansteigt und hierbei vielleicht sogar die Calciumbilanz negativ wird. Dies bedeutet, daß das *Auftreten übergroßer Mengen von Calciumoxalat im Harn lediglich durch Stoffwechselabweichungen im Oxalsäurehaushalt bedingt wird.* Die tägliche Ausscheidungsquote durch den Harn kann von etwa 20—30 mg normal bis über 1000 mg ansteigen, und im Harn ist der Nachweis als Calciumsalz auch relativ gut möglich. Bei der Mehrbildung von endogener Oxalsäure beim Abbau der Kohlehydrate, die auch von LEHNARTZ anerkannt wird, und beim Übergang von Essigsäure in Oxalsäure beim oxydativen Abbau der Essigsäure ist zu unterscheiden der oxalurische Anfall und die oxalämische Diathese. Der oxalurische Anfall wächst auf dem Boden der oxalämischen Diathese, denn hierbei sind Wiederholungen von Schüben mit „anfallsweiser großer Oxalsäureausscheidung“ geradezu präformiert. In charakteristischer Weise zeigt die Oxalsäurediathese Blutwerte, die gegenüber der Norm erhöht sind, aber auch die Oxalsäurewerte im Harn liegen beträchtlich über den Durchschnittswerten. Anders als bei der uratischen Diathese ist also eine primäre Ausscheidungsstörung für die Oxalsäureausscheidung durch die Niere bei der Oxalsäurediathese nicht gegeben. Wenn auch die zugrunde liegenden Störungen in den Enzymssystemen bisher nicht exakt chemisch definierbar sind, die zu der Oxalsäuremehrbildung führen, so sind Mehrbildung und Mehrausscheidung von Oxalsäure durch eine

Einordnung in die Stoffwechselkrankheiten zumindest instände, die Forschung, die sich mit den Einzelheiten des oxydativen Abbaus befaßt, weiterhin anzuregen. Trotz der Schwierigkeiten der Oxalsäurebestimmung scheint es nach allem berechtigt, eine primär oxalämische Form der Oxalurie ursächlich als Stoffwechsel bedingt in den Vordergrund der Störungen bei der Oxalurie zu stellen.

Durch Anfallskrankheiten werden Bildungsvorgänge, die zur Oxalämie führen, ebenso begünstigt wie durch manche Formen der Hepatitis und durch Stoffwechselkrankheiten, wie Diabetes. Anscheinend ist bei solchen Zuständen auch der endgültige Abbau der Oxalsäure zu CO_2 und H_2O gestört. Die Notwendigkeit zur Ausscheidung von oxalsaurem Kalk steigt in gleichem Maße an, in welchem die Oxalurie gefördert wird, und nunmehr setzt durch die zum oxalurischen Anfall führenden nervösen Bedingungen, die auch unspezifisch durch große Fleischmahlzeiten ausgelöst werden können, notwendigerweise die Möglichkeit des Auskrystallisierens von oxalsaurem Kalk bereits im Nierenharn ein. Dies beruht darauf, daß der an sich mit Calciumoxalat übersättigte Harn in der oxalurischen Krise ein Vielfaches von Calciumoxalat in Lösung halten muß, als der Löslichkeit in Wasser entspricht. Eine solche ständige Mehrausscheidung von oxalsaurem Kalk ist schließlich instände, die in der Niere gebildeten Schutzkolloide, welche eine Ausscheidung übersättigter Calciumoxalatlösungen, die nach UMBER bis zum 68fachen des Löslichkeitswertes enthalten können, zu erschöpfen. Grade der schubweise Verlauf von Ausfällungen des Calciumoxalats im Nierenharn ist wohl instände die Oxalsäurediathese als Ursache für die Oxalurie mehr in den Vordergrund zu rücken, als dies bisher der Fall war: ständige Oxalämie mit ständiger erhöhter Oxalsäureausscheidung zwingt auch die Niere zur laufenden Mehrbildung von Schutzkolloiden, und es kann der Eindruck entstehen, daß die Oxaluriekrisen vornehmlich renal bedingt seien. Eine renale Ursache für die Oxalurie scheint jedoch vornehmlich durch abrupte Steigerungen mit Mehrdarreichung von exogener Oxalsäure zu fordern: stark oxalsäurehaltige Nahrungsmittel wie Schokolade und z. B. Rhabarber oder auch Tomaten belasten die Ausscheidungsmöglichkeit für Oxalsäure ganz akut und wegen der Höhe der belastenden Quanten manchmal so intensiv, daß bereits krystallines Calciumoxalat ausgeschieden wird.

Interessanterweise kann nach OSWALD bei der Einschmelzung von Körpergewebe anscheinend aus der Stützsubstanz Oxalsäure entstehen. Hierfür spricht auch der häufige Befund knötchenförmiger Infiltrate, die zu Neuralgien führen können, wie ihn LAROCHE bei der Oxalurie erhoben hat. Vom Stoffwechsel aus gesehen, heißt dies, daß die fibrinoide Nekrose im Bindegewebe Oxalsäureausscheidung auslöst. Die nur relative Häufigkeit des parallelen Vorkommens von Oxalämie zusammen mit Hyperurikacidämie und Hypercholesterinämie deutet auf eine weniger bedeutsame Quelle der endogenen Oxalsäure hin, nämlich auf ihr Zustandekommen durch allgemeine Störung der Endoxydation.

Auf Störungen des Darmchemismus als Ursache der Oxalurie hat GIUDICEANDREA hingewiesen: obgleich die Oxalurie keinen Beweis für das Vorhandensein von Darmparasiten darstellt, ist sie häufig bei Darmerkrankungen, die durch Parasiten veranlaßt werden, wie Chilomstix, Amöben, Trichocephalus, Lamblien, Endolimax, Plastocysten und intestinale Spirochätosen. Hierbei ist es von Wichtigkeit, daß das abweichende Verhalten des Darmchemismus störende und toxische Einflüsse auf die Leber ausübt, so daß die hepatogene Oxalsäureausscheidung als gehemmt gelten darf.

Das gleichzeitige Vorkommen von Oxalat neben Urat und Harnsäure im Harnsediment hat für eine Verknüpfung der stoffwechselfathologischen Vorgänge keine unbedingte Bedeutung. Oxalat kann auch neben Cystin im Harn kristallin vorkommen, weiter hat BRASLER parallele oder alternierende Phosphat-

urie und Oxalurie beobachtet. Die Ursache für dieses Verhalten ist darin zu erblicken, daß die langdauernde Mehrausscheidung von übersättigten Lösungen schließlich sekundär die Kolloidbildungsfunktion der Niere soweitgehend tangiert, daß auch Substanzen im Harnsediment auftreten, welche diagnostische Hinweise auf die ursächliche Erkrankung nicht erlauben.

Wenn KLEMPERER und TRITSCHLER gefunden haben, daß alkalische Magnesiumsalze, wie MgO_2 und $MgCO_3$ die Oxalsäureausscheidung im Harn herabdrücken, so beruht dies zweifellos auf der Verschlechterung der enteralen Resorption. Die Ausscheidung hoher Konzentrationen von Oxalsäure läßt einen gewissen Hinweis auf die Besonderheit der feindispersen Harnkolloide insofern zu, als deren lösungsvermittelnde Wirkung wesentlich größer ist als die von künstlichen Kolloidlösungen.

2. Klinische Symptomatologie bei der Oxalurie.

Von subjektiven Symptomen werden bei der Ausscheidung von Calciumoxalat häufig Neigungen zu spastischen Zuständen im Magen-Darmkanal beobachtet. Die Ausscheidung der Kristallmassen bildet eine besondere Veranlassung zu Reizzuständen in den harnableitenden Wegen, die sich bis zu Koliken steigern können. Nicht immer ist die Abscheidung von nichtgelöstem Calciumoxalat Anlaß zur Konkrementbildung. Es können auch zahlreiche Kranke beobachtet werden, bei denen die Zeiten mit erhöhter Ausscheidung von Calciumoxalat in nichtgelöstem Zustand durch quälenden Harndrang gekennzeichnet sind. In großen Mengen ausgeschieden, bildet das Calciumoxalat einen grauweißen, flockigen Bodensatz. Meist erscheinen die Krystalle des oxalsäuren Kalks als farblose, stark lichtbrechende Oktaeder von verschiedener Größe. Seltener als die Oktaederformen finden sich Sanduhr-, Hantel- oder Bisquitformen. Durch Erwärmen sind sie nicht in Lösung zu bringen und gegenüber der Unlöslichkeit in Essigsäure ist die leichte Löslichkeit in Salzsäure geradezu pathognomonisch.

Eine Beziehung zu Magen-Darmsymptomen wie zur spastischen Diathese und Obstipation, ferner zu neuralgischen Erkrankungen ist von CANTANI, GOLDING BIRD, PROUT, CAHANI und CASTELLINO angenommen worden. Diese Befunde kennzeichnen eine gewisse Beziehung der oxalurischen Krisen zu nervösen Störungen. Nach den Befunden von FAUST und POHL ist die sonst chemisch so leicht oxydierbare Oxalsäure während des Abbaus im intermediären Stoffwechsel nicht ohne weiteres angreifbar. Das Zusammentreffen mit Migräne und anderen neurovegetativen Störungen macht auch die Betrachtung neuroendokriner Funktionsabweichungen als Ursachen der Krisen unentbehrlich. Obgleich es nicht als unbedingt gesichert gelten kann, daß beim Migräne-Anfall Mehrausschüttung von Hinterlappenhormon der Hypophyse eine Rolle spielt, sei doch darauf hingewiesen, daß bereits kleine Dosen von reinem Vasopressin die Oxalatausscheidung auch bei sonst unveränderter Diuresis sehr erheblich herabsetzen. An diese Phasen schließt sich dann eine gesteigerte Harnausscheidung von oxalsäuren Salzen an, bis die Hyperoxalämie wenigstens andeutungsweise wieder zu den Ausgangswerten hin abgeglichen wird. Entsprechend der Beobachtung, daß Vasopressin die Nierendurchblutung intensiv herabsetzt, kann dem Vasopressineffekt eine gewisse Hypoxiewirkung nicht abgesprochen werden. Und an diese Phase des Migräneanfalls schließt sich dann die oxalurische Krise mit Abscheidung nichtgelösten Calciumoxalats an. Das gleichzeitige Vorkommen von Migräne mit Oxalsäurediathese und häufiger Bildung von Oxalatsteinen ist viel auffälliger als die Beobachtung von Oxalatsteinen während hyperacider Perioden einer Ulcuskrankheit. Die Hyperacidität läßt

die Resorption exogener Oxalsäure wesentlich ansteigen, da die Löslichkeit der in den Nahrungsvegetabilien vorhandenen schwer löslichen Kalksalze durch salzsaure Reaktion erhöht wird. So fanden DUNLOP, MOHR und SALOMON Salzsäuregaben von Oxalämie und entsprechender Mehrausscheidung von Oxalsäure im Harn gefolgt. Nach NAKANO sollen die Oxalatsteine übrigens bei Männern häufiger sein als bei Frauen. Diese Beobachtung können wir keineswegs bestätigen, und möchten sie durch zufällige Unterschiede der exogenen Oxalsäureaufnahme erklären.

Hier darf kurz betont werden, daß unabhängig von der grundsätzlich wichtigen Oxalsäureidiathese auch durch die Ernährungsweisen Oxalurie mit Bildung von Konkrementen ausgelöst werden kann.

Jedoch ist unverkennbar, daß die endogene Oxalsäurebildung für Oxalämie und Oxalurie wohl die entscheidendere Rolle spielt. Auch bei völliger Freihaltung der Nahrung von Oxalsäure und Oxalsäurebildnern über viele Jahre hin, bekommen Kranke mit Oxalsäureidiathese immer wieder Schübe mit Oxalämie und Oxalurie und nicht selten bilden sich die typischen rauhen Oxalsäuresteine mit maulbeerförmiger Granulierung und träubchenartiger Ineinanderschichtung einzelner Zonen, die von verschiedenen Krystallisationspunkten ausgehen. Die exogene Oxalsäure gibt keinen Anlaß zur steten Neubildung von Oxalsäuresteinen; so haben wir verschiedentlich Patienten beobachtet, die durch übertriebenen Genuß von nicht einmal so sehr oxalsäurereichen Tomaten als einmaliges Ereignis einen Oxalatstein bekamen. Das Vorkommen oxalsäurebildender Mikroorganismen, wie des *Bacterium oxalatigenum* löst nach DESANDRO kaum beträchtliche Oxalurie, geschweige denn Bildung von Oxalsäuresteinen aus; die Steigerung der exogenen Oxalsäurewerte, z. B. bei Lungengangrän durch *Aspergillus niger*, wie sie FÜRBRINGER sah, und durch progrediente Lungentuberkulose, wie sie AUTENRIETH und BARTH sowie A. MAYER beobachteten, gibt ebenfalls keine Veranlassung zur Entstehung von Oxalatsteinen. Gerade diese Befunde beweisen klar, daß die Krisen mit Oxalämie und Oxalurie nicht auf exogene Ursachen im wesentlichen zurückzuführen sind. Es handelt sich um eine wohl ständige Mehrbildung zu endogener Oxalsäure, zumindest ist die Tendenz hierzu vorhanden. Wir haben den Eindruck, daß durch i.v.-Gaben von 100—200 γ Adrenalin solche Krisen provoziert werden können, und möchten noch exaktere chemische Bestimmungsmethoden zum Oxalsäurenachweis deshalb für sehr wünschenswert halten, weil sich dann ein relativ guter Test zum Nachweis der Oxalsäureidiathese ausarbeiten ließe.

3. Therapie.

Die endogene Oxalsäurebildung zu dämpfen, müßte nach allen Darlegungen als Hauptfaktor bei der Behandlung der Oxalurie gelten. Hierzu scheinen unspezifische Mittel, wie Barbitale nicht auszureichen. Auch einseitige Dämpfung des Sympathicus durch Ergotamingaben bringt keine entscheidenden Erfolge. Dementsprechend müßte es ätiologisch sein, die nicht vollständige Afoxydation der Oxalsäure zu begünstigen. Hierzu kommen naturgemäß von Substanzen, die in den Oxydationsreihen eine Rolle spielen, weder die Hämifermente noch die Cytochrome in Betracht; man könnte eher daran denken, den Vorgang der Dehydrierung durch Flavinfermente und Pyridinfermente zu fördern. Orale Gaben von täglich 1 g Nicotinsäureamid scheinen tatsächlich den Abbau der Oxalsäure zu fördern, was aus ihrem Einbau in die Codehydrase I und Codehydrase II verständlich sein wird. Hier sind jedoch weitere ausgedehnte Untersuchungen erforderlich.

Als weitere ätiologische Maßnahme kann die Applikation von Wirkstoffen des Hypophysenvorderlappens gelten, wobei wohl Vorderlappenextrakte als

physiologische Antagonisten der Hinterlappenwirkstoffe zumindest einen Faktor, nämlich die Mehrausschüttung von Hinterlappenhormon, welcher oxalämische Krisen auslöst, zu hemmen vermögen. Bedingt ätiologische Maßnahmen sind dadurch möglich, daß durch 20—40 g Harnstoff pro die oral zumindest ein Teil der Oxalsäure Salze in besser lösliche Oxalursäure übergeführt wird. Hierbei ist der diuretische Effekt des Harnstoffs wertvoll, zumal während der Phasen mit Oligurie bei der vegetativen Dystonie eine Erhöhung der Mengen an Lösungswasser auch das schwerlösliche Calciumoxalat einer verbesserten Ausscheidung zuführt. Gaben von Vorderlappenhormon und Harnstoff bewähren sich vor allem bei den Oligurien im Verfolg einer Migräne besser als Purinkörper-Gaben und vermögen manchmal die oxalurische Krise zu paralysieren.

Symptomatisch ist die Darreichung oraler Gaben von Magnesiumsalzen zweckmäßig, weil die Resorptionsgröße der Oxalsäure durch Absättigung der Magensalzsäure sinkt. Hierdurch werden aber offensichtlich lediglich die exogenen Oxalsäuremengen herabgesetzt, welche die Stoffwechselstörung bei der oxalsuren Diathese nicht angehen. In gleicher Richtung ist es praktisch, in jedem Fall die exogene Oxalsäure, die den oxalsäurebildenden Bakterien im Darm entstammen, möglichst zurückzudrängen, und den Versuch zu machen, die Bakterienflora im Darm umzustimmen. Dies gelingt durch orale Gaben von Enterophagos, Multiflor, weiter durch Verabfolgung von Yoghurt oder Kephir in größeren Mengen. Wir haben durch die Darreichung von Sulfonamiden bei oraler Applikation eine gute Umstimmung der Darmflora erzielt, auch hierbei wird versucht, Oxalatbildende Bakterienfloren auszuschalten. Da man die zusätzliche renale Ausscheidung der acetylierten Sulfonamide tunlichst vermeiden will, ist das schwer resorbierbare Sulfonamidguanidin in Dosen von 4—6 g täglich durch etwa 10 Tage sehr zweckmäßig um die Oxalatbildung durch Mikroorganismen zurückzudrängen.

Auch bei der Oxalsäurediathese, also der Stoffwechselkrankheit, die zur Oxalurie führt, wird durch solche Maßnahmen symptomatisch die zusätzliche exogene Oxalsäure bis zu gewissem Grade ausgeschaltet. Tunlichst zu vermeiden sind Nahrungsmittel, die größere Mengen von Oxalsäure enthalten. Frei von Oxalsäure und Oxalsäurebildnern sind Fette, Milch, Eier und Käse. Der Gehalt an präformierter Oxalsäure und Oxalsäurebildnern ist zweifelhaft bei Linsen, Erbsen, Reis, Weißkohl, Blumenkohl, grünen Erbsen, weißen Rüben, Spargel, Gurken, Pilzen, Zwiebeln, Lauch, Lattich, Birnen, Aprikosen, Pfirsichen, Weintrauben und Melonen. Nach der Zusammenstellung der Oxalsäuregehalte von ESBACH sind folgende Gehaltzahlen anzugeben:

<i>1000 g enthalten Oxalsäure in g:</i>			
Sauerampfer	3,6	Rosenkohl	0,02
Spinat	3,2	Getrocknete Feigen	1,0
Rhabarber	2,4	Stachelbeeren	0,13
Rote Rüben	0,4	Pflaumen	0,12
Kartoffeln	0,4	Erdbeeren	0,06
Bohnen	0,3	Kakao	4,5
Grüne Bohnen	0,2	Schwarzer Tee	3,7
Endivien	0,1	Schokolade	0,9
Tomaten	0,05	Leim	0,0,
Sellerie	0,02	enthält jedoch Oxalsäurebildner	
Brot	0,047	Leber	0,006—0,011
Mehl	0—0,17	Milz	0,018
Krebse	Spuren	Lunge	0,011
Äpfel	„	Muskeln	Spuren
Thymus	0,011—0,025	Kaffee	0,1

Bei jeder oxalsuren Diathese mag es zweckmäßig sein, die exogene Oxalsäure herabzusetzen, zumal man durch deren Weglassung ja nicht in gleicher

Weise unzweckmäßig verfährt, wie dies seinerzeit durch die Weglassung der Kohlehydrate beim Diabetes geschah. Man wird aber lernen müssen, die Formen von Oxalsäurethase mit endogener Mehrbildung von denen mit gestörtem Abbau in jedem Falle zu unterscheiden, und die Besonderheiten im Stoffwechsel genau festzulegen. Die therapeutischen Möglichkeiten werden sich auf diesen Wegen weitgehend fördern lassen, auch wenn ähnlich schwierige diagnostische Überlegungen vorhergehen sollten, wie bei verschiedenen Formen von Tetanie oder glykopriven Zuständen.

III. Cystinurie, Diaminurie und Aminosurie.

1. Besonderheiten im Stoffwechsel der schwefelhaltigen Aminosäuren im Zusammenhang mit allgemeiner Schwäche der Desaminierung.

Bei der Cystinurie, die eine seltene aber theoretisch wichtige Stoffwechselanomalie darstellt, wird im Harn eine Ausscheidung von Cystin beobachtet. Diese Feststellung des Harncystinbefundes hat früher zu der Frage Anlaß gegeben, ob es sich hier um eine Stoffwechselkrankheit handele oder um einen einfachen Überlauf des schwer löslichen Cystins, das vielleicht in höherem Maße aufgenommen wäre als in der Norm. Das 1810 von WOLLASTON im Harn nachgewiesene Cystin kann in Mengen bis zu mehreren Gramm ausgeschieden werden; da diese Feststellung von MÖRNER und EMBDEN bei durchschnittlichen Fleischmengen und Eiweißmengen in der Nahrung gemacht wurde, lag die Möglichkeit vor, daß die Stoffwechselstörung bei der Cystinurie in einer mehrbildung oder in einem abweichenden Verhalten beim intermediären Cystinabbau zu erblicken ist. Von einer Inkontinenz für Cystin bei der Cystinurie zu sprechen, verbietet sich überhaupt, weil ABDERHALDEN bei Cystinurikern normale Cystinwerte in den Organeiweißen fand und weiterhin FRAYSE und LEVIS bei der Cystinurie regelrechte Cystingehalte in Haaren und Nägeln nachweisen konnte. Ob es bei Kranken mit Lipoidnephrose überstürzte Ausscheidungen für Cystin gibt, sei dahingestellt, da wir das im Nephrotikerserum nachgewiesene Cystindefizit nicht von einer Mehrausscheidung an Cystin begleitet fanden; es scheint nicht ausgeschlossen, daß Nephrosekranke insofern ein gegensätzliches Verhalten gegenüber Cystinurikern aufweisen, als bei ihnen aus noch nicht zu übersehenden Gründen der Cystinabbau beschleunigt erfolgt.

Untersuchen wir weiter die qualitativen Besonderheiten bei der Cystinkrankheit. Zweifellos ist beim Abbau der Aminosäuren der Beginn in einer Desaminierung zu erblicken. Die schwefelhaltigen Aminosäuren Cystin und Methionin können auf sehr verschiedenen Wegen abgebaut werden. Aus den Besonderheiten der wachstumsfördernden Wirkung von l (—) Cystin gegenüber der d-Form (DU VIGNEAUD, DOREMANN und LORING) und des Homocystins gegenüber dem unwirksamen Hexocystin und Pentocystin lassen sich gültige Schlüsse auf die Art des Abbaus des Cystins nicht ziehen (DU VIGNEAUD, DEYER und HARMON, JONES und DU VIGNEAUD). Weiter lieferten die Untersuchungen der biologischen Wirkung von Cystamin (MITCHELL), Dithioglykolsäure und Dithiopropionsäure für den speziellen Fall der Cystinurie ebensowenig neue Erkenntnisse (WESTERMAN und ROSE) wie die Feststellung der Verwertbarkeit von Cystindisulfoxyd gegenüber Cysteinsulfinsäure (BENNET). Auch bei der Cystinkrankheit erweist sich l (—) Methionin wie übrigens auch dessen d-Form als unentbehrliche Aminosäure (JACKSON und BLOCK, WOMACK, KEMMERER und ROSE) und als Vorstufe des Cystins, in welches es auch bei der Cystinurie übergeführt wird. Die Tatsache, daß ein Anbau nur von Aminosäuren möglich ist,

bei welchen eine Valenz des Schwefels an eine Kette von 3—4 C-Atomen gebunden ist, würde Untersuchungen mit Belastungen von Methionin bzw. Cystin bei der Cystinkrankheit zweckmäßig erscheinen lassen: die entstehende Cystinämie bleibt abnorm lange bestehen und wird nicht dadurch ausgeglichen, daß die schwefelhaltigen Aminosäuren in die Organeisweiße eingebaut oder als solche abgebaut werden. Die langbestehende Cystinämie gibt alsdann Anlaß zum Übertritt unverwerteten Cystins ins Gewebe, das dort sogar auszukristallisieren vermag, und naturgemäß auch zum Abstrom durch die Nieren. *Die Cystinurie ist nach allem also lediglich ein Symptom der Cystinkrankheit.*

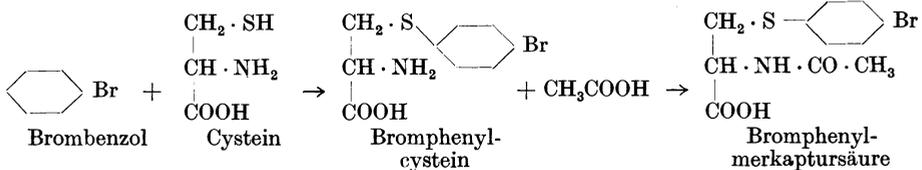
Da der Organismus der Möglichkeit ermangelt, schwefelhaltige Aminosäuren zu synthetisieren, schaltet als Ursache für die Cystinkrankheit eine Mehrbildung von Cystin oder gar Methionin aus, es restiert als Mechanismus eine *Störung im Abbau*, wobei hiermit freilich nur sehr Allgemeines ausgesagt ist. Stellt man mit MEDES fest, daß der Cystein- und Cystinschwefel genau wie der Methioninschwefel oder der eines cystinhaltigen Peptides wie Glutathion im Verfolg von 24 Stunden als Sulfat im Harn erscheint, so ist zunächst festzulegen, daß die Ausscheidung als Sulfat bei der Cystinkrankheit bis zu mehreren Tagen verzögert erfolgen kann. Hierbei mag von Belang sein, daß die Oxydation von Cystin langsamer im Organismus möglich ist als die von Cystein. Noch weniger schnell als Cystin werden 1(—) Cystindisulfoxyd, 1(—) Cysteinsulfinsäure und 1(—)Cysteinsäure abgebaut und es ergibt sich somit: der Abbau des Cystins setzt vornehmlich ein mit der Lösung der Schwefel-Schwefelbindung, wobei aus einem Molekül Cystin 2 Moleküle Cystein entstehen. Diese auch für die Cystinkrankheit wichtige Tatsache wird dadurch verschleiert, daß gerade bei den sog. Cystinurikern das Cystein sehr leicht in Cystin übergeht, was Fütterungsversuche mit Cystein zeigen.

Eine weitere wichtige Frage zur Analysierung der Cystinkrankheit leitet sich von der Betrachtung der Angreifbarkeit von Cystein und Cystin im Organismus ab. Hier ist von F. BERNHEIM und M. BERNHEIM nachgewiesen worden, daß Cystein, aber auch Thioglykolsäure unter Aufnahme von 3 Atomen Sauerstoff oxydiert werden, wobei wohl intermediär Cysteinsäure gebildet wird. Die Betrachtung von MEDES ließ den Nachweis von 4 Enzymen in der Rattenleber zu, wobei die Cytochromoxydase, welche Cystein zu Cystin oxydiert für die „Cystindiathese“ als begünstigend gelten kann, während die weiteren Enzyme, welche einmal Cystein zu Sulfat oxydieren, weiter Cysteinsulfinsäure zu Sulfat oxydieren und Cystein oxydativ in Cysteinsäure überführen, diesem Vorgang entgegen wirken würden. Auch die Feststellungen von BASU und BASK, die im Herz- und Lungengewebe 1(—) Cystein oxydativ desaminiert fanden, sowie die Beobachtungen von FROMAGEOT, der in der Leber eine Desulfurase nachwies, sollten geeignet sein, Klärungen bei der Cystindiathese zu ermöglichen. Die Desulfurase von FROMAGEOT, die 3 Moleküle Cystein in Cystin, H_2S und Alanin überführt, ist in ähnlicher Weise wirksam wie das H_2S -abspaltende Enzym, das durch SMYTHE gleichfalls in der Leber nachgewiesen wurde.

Wo aber sitzt im einzelnen nun die Abbaustörung bei der Cystinkrankheit? Die Feststellung zahlreicher cysteinabbauender Enzyme im Organismus und der Nachweis von verschiedenen Abbauebenen, welche das Cystein nimmt, setzt mit Unbedingtheit voraus, daß die Aminosäure Cystin in überwiegendem Maße in Cystein übergeführt wird, sofern eben ein Abbau erfolgen soll. Die reduktive Entstehung zweier Moleküle Cystein aus Cystin führt den Reigen an und es fragt sich nun, ob er vollendet wird. Viele uns noch als Irrungen und Wirrungen scheinende Wege werden eingeschlagen: Darreichung von Cystin ergibt bei Cystinkrankheit keine Mehrausscheidung, sondern in korrekter Form erfolgt Oxydation zum Sulfat; zwar mag es sein, daß verfüttertes Cystin bei einzelnen

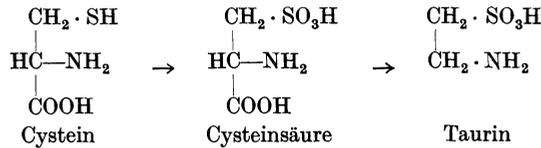
Cystinkranken auch im Harn erscheint (LOEWY und NEUBERG); aber was besagt dies gegenüber den Feststellungen von W. C. HESS und SULLIVAN, die bei solchen Kranken nicht einmal nach 4—10 g Methionin eine Zunahme der Cystinelimination nachweisen konnten? Die gleichen Autoren haben allerdings später Steigerungen der Cystinausscheidung nach Methionin in anderen Krankenbeobachtungen gefunden und es ergibt sich unseres Erachtens zweifelsfrei, daß man wohl *verschiedene Formen von Cystinkrankheit* finden wird. Bei allen führen die schwefelhaltigen Aminosäuren zu Cystinämie. Die einen lassen den Abbau des Cystins ganz oder fast ganz intakt und sind deshalb mit Cystindiathese behaftet, weil sie Cystein vielleicht mit Vorliebe vermöge der Cytochromoxydase in Cystin überführen, die anderen haben die Störung mehr auf dem Wege der Desaminierung; die geringe Sulfatausscheidung nach Cystindarreichung macht sie kenntlich. Fast will es scheinen, daß die Tendenz der „Hortung“ von Cystein als Cystin eine Rolle spielt. Denn nach Verfütterung von Cystein, Homocystein und Methionin kam es zu erheblicher langdauernder Cystinämie und schließlich entsprechender Ausscheidung von Extracystin, wie BRAND, CAHILL und BLOCK gezeigt haben. Wir möchten den Effekt besonders avider Cytochromoxydase, vielleicht sogar einer Mehraktivierung dieser Substanz hier einmal zur Debatte stellen, denn Cystinkranke, welche Darreichungen von Cystein und dessen Homologen mit erheblicher Ausscheidung von Extracystin beantworten, sind an sich imstande, das Oxydationsprodukt Cystin wie auch das Homocystin zum Sulfat zu oxydieren. BRAND, CAHILL und BLOCK nehmen überhaupt reinliche Trennungen im Intermediärstoffwechsel der Sulfhydryl- und Disulfidverbindungen an, während wir die reduktive Spaltung des Cystins zum Cystein doch als eine besonders wesentliche und wohl vorherrschende Abbaumöglichkeit des Cystins nicht missen möchten.

Suchen wir weiter die Störung, welche es erschwert, das Cystein abzubauen. Man kann feststellen, daß bei Cystindiathese Darreichung freien Cystins häufig Cystinausscheidung vermissen läßt. Hingegen kann es vorkommen, daß gebundenes Cystin zur Cystinurie Anlaß gibt; für solche Beobachtungen müßten Besonderheiten im Peptidabbau bei manchen Formen von Cystinurie angenommen werden. Doch sind eindeutig hierauf deutende Fermentanomalien bisher nicht bekannt. Die Überlegung also, ob man freies und gebundenes Cystin trennen müsse, ließe uns in eine Sackgasse geraten. An dieser Stelle erscheint es jedoch notwendig, schlüssige Beweise dafür zu geben, daß aus Cystin Cystein entsteht. Dieser Beweis wurde von JAFFÉ und BAUMANN sowie PREUSSE dadurch erbracht, daß Cystin beim Hund zur Entgiftung verschiedener Substanzen wie z. B. der Halogenbenzole dient. Halogen wird an die Sulfhydryl-Gruppe des reduktiv entstandenen Cysteins angelagert, und das sich ergebende Halogen-Phenylcystein wird an der Aminogruppe mit Essigsäure verestert als Halogenphenylmercaptursäure ausgeschieden.



Für die Möglichkeit der Ausscheidung des Cystins ist die Paarung mit Cholsäure zu Taurocholsäure von großer Wichtigkeit, die G. VON BERGMANN nachweisen konnte. Von ihm wurde bewiesen, daß durch Verfütterung von Cystin und Cholsäure die Taurocholsäurebildung erhöht wird. In gleicher Richtung liegt die Feststellung von VIRTUE, nach welcher auch Verabfolgung von Methionin

zu einer Erhöhung der Taurocholsäurebildung Anlaß gibt. Die Synthese des Taurins dürfte auf dem Weg über Cysteinsäure vollzogen werden.



Weiterhin ist die Frage interessant, ob die Kostform wesentliche Einflüsse auf die Gesamtcystinausscheidung ausübe. Hier sind von MEYER keine entscheidenden Abhängigkeiten gefunden worden, und nur große Mengen von Glutathion haben bei Cystindiathese die Cystinausscheidungen im Harn zu steigern vermocht. BRAND, CAHILL, HARRIS und MEYER haben gefunden, daß erst ein hochgradiger Mehrgehalt der Nahrung an Cystein und Methionin Ausscheidungen von Extracystin hervorrufen kann, jedoch ist dies keine unbedingte Notwendigkeit und nur übergroße Darreichungen der genannten Aminosäure bedingen in beträchtlichem Umfang Extracystinämie und Extracystinurie. Hieraus abgeleitete Hinweise, daß einer der Abbauege des Methionins über Cystein führen muß, entsprechen übrigens den Untersuchungen von DU VIGNEAUD und BUTZ. Die Betrachtung des Gehaltes der Nahrung an Aminosäuren wird dadurch ergänzt, daß BRAND, BLOCK, KASELL und CAHILL durch Darreichung von 200 g Casein oder 100 g Lactalbumin bei Cystinurikern ein Verhalten der im Eiweiß gebundenen Aminosäuren wahrscheinlich machen konnten, das von denen der frei verfütterten Aminosäuren nicht wesentlich abwich; zumindest in diesen Fällen verlief also der Abbauweg des Methionins sowie des Cysteins und Cystins beim Cystinkranken bis zu der Stelle an welcher die Endoxydation einsetzen müßte.

Von den Aminosäuren der Nährstoffe sind nach BLOCK, CAHILL und BRAND bei Cystindiathese auch die dem Methionin entsprechenden Oxyssäuren in der Lage, Ausscheidungen von Extracystin hervorzurufen. Oxymethiobuttersäure vermag ebenfalls Extracystinbefund im Harn zu liefern, da diese Oxyssäure zu Cystein zu werden vermag. Beobachtungen von ANDREWS und RANDALL haben dagegen gezeigt, daß Zulagen von Glutaminsäure und Glykokoll die Cystinausscheidung nicht erhöhen. Im allgemeinen sind erst sehr große Fleischmengen nach ROBSON imstande, den Cystinumsatz zu steigern und Cystinämie sowie Cystinurie zu bewirken.

Vom intermediären Stoffwechsel aus gesehen ist bei der Cystinkrankheit für den Abbau der schwefelhaltigen Aminosäuren die Synthese von Taurocholsäure über Taurin im allgemeinen nicht gestört. Als gehemmt erweist sich einmal die vollständige Oxydation zu Sulfat und weiterhin die Desulfurierung zu schwefelfreien Verbindungen, wobei nach FROMAGEOT Alanin auftreten kann. Da die Intaktheit der Taurinbildung auch bei der Cystinkrankheit die oxydative Cystinspaltung als nicht gestört erweist, restiert im Einzelnen lediglich die Möglichkeit, daß die reduktive Cystinspaltung nur unvollkommen oder nicht erfolgt. Für die Reduktion von Cystin zum Cystein war die Bildung von Bromphenylmerkaptursäure als Beweis bereits dargelegt worden. Die weiteren Überlegungen bei der Cystindiathese haben sich lediglich mit der Überlegung zu befassen, ob das entstandene Cystein restlos abgebaut werden kann oder nicht. Hier ist als *Besonderheit der schwefelhaltigen Aminosäuren* wie des Cysteins entscheidend festzustellen, daß eine Blockierung der Aminogruppe durch Anlagerung von Phenylisocyanat die Oxydation wesentlich mindert, jedoch nicht restlos aufhebt (H. B. LEVIS, H. UPDEGRAFF und D. M. MAC GINTY). Nachdem A. R. ROSE, G. J. SHIPLE und C. P. SHERWIN nachgewiesen hatten, daß gleichzeitige

Besetzung der Amino- und Sulfhydrylgruppe in Cystein der Abbau völlig verhindert wird, *ist nach dem jetzigen Stande die der Cystinurie mit zugrunde liegende Abbauhemmung des Cystein im wesentlichen in einer Herabsetzung der Fähigkeit zu erblicken, diese Substanz zu desaminieren.* Die Besonderheit im Abbau des Cysteins beruht wohl darauf, daß die Aminogruppe benachbart zu einer Sulfhydryl-Gruppe steht, während bei anderen Aminosäuren die primäre Abspaltung der Aminogruppe ja häufig sehr leicht erfolgen kann.

Die bei der Cystinkrankheit gegebene Schwäche, die Amino-Gruppe anzugreifen, ist nun für eine universelle Schädigung des Abbaus der Aminosäuren geradezu Führung und Geleit. Die folgenden Besprechungen werden am besten dadurch charakterisiert, daß VAN CREFELD und GRUNBAUM bei einem 2 $\frac{1}{2}$ -jährigen Knaben mit Leberfunktionsstörung Cystinurie und vorübergehende Glykoseurie nachweisen konnten und daß weiterhin bei nicht organabhängigen Cystinerkrankungen neben Cystin auch Leucin und Tyrosin sowie Lysin im Harn auftreten können (MOREIGNE, ABDERHALDEN, SCHITTENHELM, GARROD, ACKERMANN und KUTSCHER); HORTLEY hat sogar bei Cystindiathese Tryptophan im Harn gefunden und E. FISCHER und E. SUZUKI konnten in einem Cystinsteine Tyrosin nachweisen. Bei Cystindiathese können auch andere künstlich verfütterte Aminosäuren einmal den Blutwert an diesen Substanzen langfristig erhöhen und vor allem in den Harn übertreten. Die Feststellung der Cystinkrankheit hat also die *desaminierenden Fermente* mit in engere Betrachtung gebracht; Mangel an diesen Substanzen oder Schwäche dieser wichtigen Körperklasse läßt die Desaminierung der Aminosäuren nicht oder nicht ausreichend zustande kommen.

Die Cystinkrankheit mit dem Symptom Cystinurie gewinnt durch die Feststellung einer Schwäche der desaminierenden Fermente den Charakter einer allgemeinen Hemmung des Aminosäureabbaus. Wegen der Schwerangreifbarkeit der schwefelhaltigen Aminosäuren manifestiert sich die Störung hier zuerst. Die von UDRANSKY und BAUMANN erhobene Feststellung einer *Ausscheidung von Diaminen* stellt eine höhergradige Hemmung des Aminosäureabbaus dar, als die Einschränkung des Abbaus der schwefelhaltigen Aminosäuren. Neben der Tendenz von Cystinkranken, künstlich verfütterte Aminosäuren allgemein auszuschcheiden, ist dem Nachweis besonders zugänglich das Auftreten von Diaminosäuren, aber auch von Diaminen im Harn. Die künstlich dargereichten Aminosäuren werden bei Tieren, wie z. B. Hunden, bei denen eine Einschränkung im Aminosäureabbau besteht, genau so als Niederschlagsbildungen in den inneren Organen abgelagert, wie das Cystin, das bei der Cystindiathese von ABDERHALDEN dort aufgefunden werden konnte. Neben dieser *Aminosurie* bei einleitender Cystinurie ist im Verfolg weiterhin sich einstellender *Diaminurie* die Elimination von Putrescin und Cadaverin häufig.

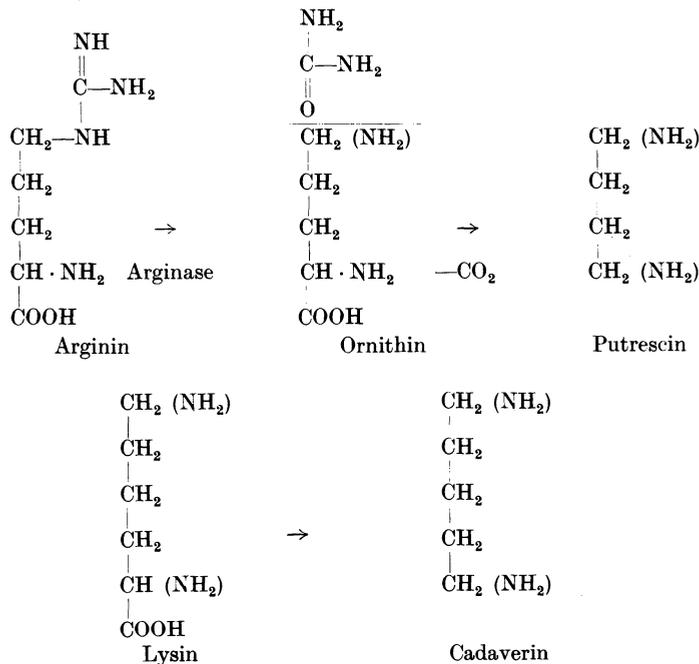
Bei der Diaminurie ist die Feststellung von POHL von Wichtigkeit, nach welcher durch ihr Vorliegen die Fähigkeit im Organismus zur Hipursäurebildung und zur Glukuronsäurepaarung eingeschränkt wird.

Das Vorliegen einer Schwäche der desaminierenden Fermente mit einem Einsetzen der Störung beim Abbau von Aminogruppen, welchen Sulfhydrylgruppen wie im Cystein benachbart liegen, wird dadurch betont, daß Aminosurie und Diaminurie stets durch Cystinkrankheit eingeleitet werden, soweit man bisher beurteilen kann. Daher besteht die Gruppierung von LICHTWITZ zu Recht, welcher bei der sog. Cystinurie verschiedene Gruppen unterschieden hat:

1. Fälle von reiner Cystinurie, 2. Fälle von Cystinurie und Diaminurie, a) Fälle von Cystinurie und alimentärer Diaminurie, b) Fälle von Cystinurie und von spontaner Diaminurie, 3. Fälle von Cystinurie und Aminosurie, a) Fälle von

Cystinurie und alimentärer Aminosurie, b) Fälle von Cystinurie und spontaner Aminosurie, 4. eventl. Kombinationen von 2 und 3.

Die Möglichkeit, daß der Grad von Aminosurie und Diaminurie in verschiedenen Phasen der Cystinkrankheit wechseln kann, kennzeichnet diese Stoff-

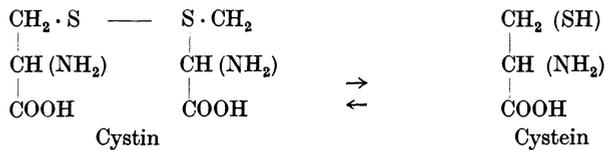


wechselanomalie als Verringerung der Fähigkeit, zu desaminieren ebenso wie die Erhöhung der Blutwerte besonders an Cystin, aber auch an anderen Aminosäuren, die diese Kranken aufweisen können, wobei auch die neuerliche Feststellung von LIGNAC, der manchmal Cystinkristalle in allen Organen von Cystinkranken mit Aminosurie und Diaminurie fand, die Zusammengehörigkeit der Aminosäurendiathesen neuerlich unterbaut.

Wenn die Störungen, welche sich im einzelnen bei Einschränkung der Desaminierung der Aminosäuren ereignen, keine endgültigen Einblicke in das intermediäre Stoffwechselgeschehen geliefert haben, so darf gesagt werden, daß der endgültige Abbau schwefelhaltiger Aminosäuren auch aus der Untersuchung der Cystinkrankheit noch keiner restlosen Klärung zugeführt ist. Im Zusammenhang mit der Cystindiathese sei es hier nur erlaubt darauf hinzuweisen, daß SPIEGEL bei Cystinurie im Harn Hyposulfite und einen kristallinen schwefelhaltigen Riechstoff auffinden konnte; überdies wurde von MOERNER bei der Oxydation von Eiweißkörpern Methylsulfosäure nachgewiesen, deren Entstehung aus Cystin schwer erklärlich wäre, und J. H. MÜLLER hat eine noch unbekannte schwefelhaltige Aminosäure $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_2\text{NS}$ nach Caseindarreicherung auffinden können.

Für die Cystinkrankheit darf bisher festgestellt werden, daß die reduktive Cystinspaltung vollzogen werden kann; eine gewisse Tendenz, zwei Cysteinmoleküle zum Cystin wieder in der Niere zusammenzulagern soll nicht einmal ausgeschlossen werden, denn EPPINGER hat in den Nieren von Erwachsenen mit Cystindiathese das Cystin im Nierengewebe selbst nachweisen können.

Beim Vorliegen einer Minderung der Desulfurierung des aus Cystin entstandenen Cysteins dürfte nach der jetzigen Kenntnis die schwer erfolgende Desaminierung



des Cysteins eine besondere Schwäche der desaminierenden Fermente darstellen. Die Aminosäurendiathesen und insbesondere die Cystinkrankheit dürfte nach allem in der Lage sein, die Zwischenprodukte beim Aminosäureabbau weiterer Kenntnis zuzuführen und die Eigenarten der einzelnen Aminosäuregruppen, wie besonders der schwefelhaltigen Aminosäuren der Erkenntnis zugänglich zu machen.

2. Klinische Symptomatologie bei Cystinkrankheit, Aminosurie und Diaminurie.

Da die normale Cystinkonzentration im Harn bei der Cystinkrankheit von 0,62 mg-% auf ein Vielfaches ansteigen kann, ist die Neigung solcher Patienten zur Steinbildung eines der ersten Symptome gewesen, das die Aminosäure-diathese überhaupt der Betrachtung zugänglich machte. Interessant ist der klinische Befund von MAGNUS LEVY, nach welchem bei Cystindiathese auch endogenes Cystin nicht ausreichend abgebaut werden kann, wenn Fieberanstiege sich einstellen. Die Tagesausscheidungen von Cystin können dann bis auf 1,8 g sich erhöhen. Entsprechend der Entstehung von Cystinämie und Cystinurie als Symptom der Cystinkrankheit kommt diese Störung unabhängig vom Alter und vor allem ohne Zusammenhang mit neurovegetativen Störungen vor. Es besteht eine gewisse Neigung zu familiärem Vorkommen. Von GREEN, MONIS, CAHILL und BRAND wurde Cystinurie auch beim Hund festgestellt, womit die Unfähigkeit zum Endabbau des Cystins für die Säugerreihe allgemeinere Bedeutung erlangt. Wichtig ist die von LEWIS gemachte Feststellung, daß ein Fehlen von Cystinkristallen im Harn nicht gestattet, Cystinurie mit Sicherheit auszuschließen.

GEORGE EWELL weist darauf hin, daß die *Cystin-Nephrolithiasis* eine Komplikation der Cystinurie darstellt. Bei der Bildung von Cystinsteinen ist meist eine Vielfalt von Konkrementen vorhanden, jedoch kommen auch Steine im Gewicht von 200 g vor. Das Entstehen von Konkrementen hängt von zusätzlichen Faktoren, wie Infektion, Behinderung der Diurese und schlechter Kolloidschätzung des Harns ab. Nicht selten ist die Steindiathese universell vorhanden, so daß neben Cystinsteinen auch Phosphatsteine vorkommen. Diese Tatsache der allgemeinen Steindiathese muß bei einer Alkalitherapie besonders wegen der dann entstehenden Tendenz zur Bildung von Phosphatkonkrementen berücksichtigt werden. Nach LICHTWITZ kommt bei Cystinurie, Phosphaturie und Oxalurie einer Bildung von Schutzkolloiden seitens der Niere eine besondere Bedeutung zu. Die Cystinsteine selbst sind von glatter Oberfläche und wachsgelber, etwas glänzender Farbe. Beim Überwiegen konzentrischer Schichtung oder blättriger Zusammenlagerung der Krystallmassen fällt das starke Lichtbrechungsvermögen auf. Eine Miteinschaltung der Niere in den Circulus vitiosus der Steindiathese wird besonders von KRETSCHMER betont, der neben LICHTWITZ auf das gleichzeitige Vorkommen von Carbonat, Phosphat und Cystin in Konkrementen hinweist.

Klinisch ist weiter die Feststellung von Wichtigkeit, daß die Cystinausscheidung nicht selten Nierenreizung auslöst, welche zu *Albuminurie* Anlaß gibt.

Trotzdem besteht nach unserer Meinung eine gewisse Passivität der Niere bei der Cystinurie. Die Schwankungen in Abhängigkeit von der Kostform sind nicht sehr groß, und gleich ob die Kolloidbildungsfunktion der Niere durch langdauernde Ausscheidung des schwer löslichen Cystins überbeansprucht wird: der Cystinurie liegt eben die Cystinkrankheit zugrunde.

RENANDER hat seine klinischen Beobachtungen von Cystinurie mit Recht dem allgemeineren Begriff Aminosäurediathese eingeordnet. Diese Bezeichnung ist deshalb glücklich, weil die übergeordnete Stoffwechselstörung hiermit klar definiert ist. Interessanterweise kann sie sich anscheinend als Folgezustand von cerebralen Störungen entwickeln. So sahen VAN DER TIJL und HESSLINGA Cystinurie bei infantiler cerebraler Lähmung infolge von spastischer Form der infantilen Pseudobulbärparalyse mit doppelseitiger Athetose. Es wird sich erweisen, ob die Klinik bei diencephalen Schädigungen auch Fermentanomalien suchen darf.

Von subjektiven Klagen werden von EBSTEIN bei der *Cystinkrankheit rheumatische Beschwerden hervorgehoben, die wohl auf die Anstauung dieser Substanz mit Durchsetzung der Organe zu beziehen sind.*

Das Zustandekommen von Cystinurie bei Lebererkrankungen beansprucht weiterhin großes Interesse. UMBER hat nachweisen können, daß bei der *akuten Leberatrophie* mit universellen Störungen im Aminosäurestoffwechsel auch Cystin im Harn auftreten kann.

Das Vorliegen von Diaminurie kann klinisch ohne wesentliche Symptome verlaufen. Jedoch ist immerhin die Einschränkung der Fähigkeit zur Glukoronsäureanlagerung an andere Substanzen vielleicht von Belang, auch wenn sie keine sinnfälligen Symptome verursacht. Bei klinisch stummer Diaminurie ist der Nachweis durch Benzoylierung oder mit dem Phenylisocyanatverfahren leicht möglich (UDRANSKY und BAUMANN, LOEWY und NEUBERG).

Das Vorliegen von Aminosurie verursacht nach der bisherigen Kenntnis keine eindeutigen klinischen Symptome.

3. Therapie.

Die Aminosäurediathesen, und insbesondere die Cystinkrankheit müßten sich ätiologisch durch eine Intensivierung des Desaminierungsvorganges beeinflussen lassen. Da Lebererkrankungen ätiologisch manchmal nachgewiesen werden können, erscheint es angebracht, die Güte der Leberfunktion durch Glykogenanreicherung, wie man es durch Gaben von Desoxycorticoseracetat (Cortiron) bei gleichzeitiger Verabfolgung von Dextrose erreichen kann, zu verbessern. Vom Blickpunkt der Leberfunktion aus wirken die Vitamine der B-Gruppe desaggregierend auf die Substanzen des Residual-N, welche im Proteinverband auch das schwer zu desaminierende Cystin enthalten können. Eine gleichgerichtete Wirkung handelsüblicher Leberextrakte soll nicht vernachlässigt werden, weil sie über den Gehalt an B-Vitaminen hinausgeht. Freilich ist für die Aminosäurediathesen die Verbesserung der Leberfunktion nur ein in Betracht kommendes Moment, d. h. die Leber spielt keine entscheidend übergeordnete Rolle.

Ob ätiologisch eine Beeinflussung der Funktionsintensität des Hypophysenvorderlappens etwa durch wirksame Hormongaben in Betracht gezogen werden soll, soll ebenfalls nicht unerörtert bleiben, obwohl die bisher handelsüblichen Vorderlappensubstanzen die Desaminierung in Tierversuchen nur geringgradig verbessern.

Symptomatisch kann man vorgehen, indem die Löslichkeit des Cystins bei der Ausscheidung durch die Niere verbessert wird.

Hierzu ist entsprechend der durch VON BERGMANN nachgewiesenen Taurocholsäurebildung die Darreichung von Cholsäure oder Dehydrocholsäure zu versuchen, wobei Dosen von 1—2 g oral am Tag in Betracht kommen. Die Löslichkeit zu verbessern, gelingt nicht eindeutig durch Alkaligaben, da sich auch im alkalischen Harn Cystinkristalle finden. Überdies läuft man bei der Verabfolgung von Alkali bei möglicherweise vorliegender Steindiathese Gefahr, die schwerlöslichen Erdalkaliphosphate zur Ausfällung zu bringen.

Symptomatisch muß es ebenfalls wertvoll sein, die Oxydation von Cystein zu Cystin tunlichst zu hemmen; in dieser Richtung ist festzustellen, daß ANDREWS und RANDALL nachweisen konnten, daß in der Niere eine besondere fermentative Tendenz besteht, Cystein in Cystin überzuführen. Bei der Behandlung der Cystinkrankheit ist ein Angreifen an dieser Stelle natürlich auch nur symptomatisch. Immerhin kann die Verabfolgung von reduzierenden Substanzen, wie Ascorbinsäure und Aneurinphosphorsäure in Betracht gezogen werden.

Weitere symptomatische Möglichkeiten bei Cystinurie sind in der Verabfolgung von Harnstoff zu erblicken. Wir fanden, daß 20tägige Gaben von 2 g pro Kilogramm täglich oral Cystin bei Hunden Auskrystallisieren dieser Substanz im Nierengewebe und beginnende Konkrementbildungen im Nierenbecken hervorruft. Die Diurese kann bei diesem Vorgehen deutlich eingeschränkt sein, und zwar werden Retentionen besonders für Kochsalz und in geringem Maße für Wasser beobachtet, während Stickstoffretentionen bei dieser Versuchsanordnung nicht zustande kommen. Injiziert man dann 0,2 g pro Kilogramm Harnstoff intravenös, so kommt die Diurese bald außerordentlich gut in Gang und es kann bei Fortführung der Harnstoffgaben auch bei weiterer Darreichung des Cystins die Niere cystinfrei gehalten werden. Hierzu genügen auch tägliche Gaben von 0,5 g pro Kilogramm bis 1 g pro Kilogramm Harnstoff bei oraler Darreichung.

Die Darreichung von Harnstoff könnte in der Lage sein, eine Verbindung zwischen Harnstoff und Cystein herzustellen. Jedoch ist die lösungsvermittelnde Wirkung des Harnstoffs gegenüber dem Cystein wie auch anderen Aminosäuren recht deutlich. Sie übertrifft wenigstens an Hunden den Effekt bei Reagenzglasversuchen bei weitem, worin eine aktive ausschwemmungsfördernde Wirkung aus der Niere erblickt werden darf. Aber auch beim Menschen werden tägliche Gaben von 10 g Cystin unter gleichzeitiger Verabfolgung von 50 g Harnstoff fast in der Hälfte der Zeit ausgeschieden, wie ohne „Harnstoffvermittlung“.

Wenn es sich auch hier um gesunde Menschen in unseren Versuchen handelte, so sind Dosen von 10 g Cystin an sich schon fast toxisch, und daher wohl dem Geschehen der Cystinkrankheit nicht zu ferne. Da es überdies auch Hunde mit Cystinkrankheit gibt, glauben wir aus den Tierversuchen an Hunden therapeutische Konsequenzen ziehen zu dürfen — in bezug auf die Cystinkrankheit wenigstens verhalten sich Mensch und Hund nicht grundsätzlich abweichend.

Die Harnstoffwirkung beansprucht deshalb einiges Interesse bei der Cystinkrankheit, weil Diuretica aus der Quecksilberreihe, Thyroxin, sowie Adenosin und Purinkörper bei künstlicher Cystinüberfütterung von Hunden keine ähnliche wirksame Ausschwemmung zustande bringen.

Um die Elimination des Cystins zu fördern, kann es schließlich günstig sein, wenn man die Leber- und Nierendurchblutung verbessert, was z. B. relativ gut mit Padutin gelingt, besonders gut wirken 2—3mal täglich 50 mg Acetylcholin i. m.

Therapeutische Maßnahmen bei der Aminosurie und Diaminurie basieren zweckmäßig auf den gleichen Überlegungen wie sie zur Beeinflussung der Cystinkrankheit angestellt wurden. Auch wenn die Bedeutung der Aminosäurediathesen z. Zt. vielleicht mehr darin liegt, daß sie einen Anreiz für die weitere

Erforschung genauere Einzelheiten im Abbau der einzelnen Aminosäuren und der dabei wirksamen Fermentsysteme darstellt, erscheint es unerlässlich, Behandlungsmaßnahmen anzustreben, welche die Verwertbarkeit der bei den vorliegenden Erkrankungen nicht ausreichend verwerteten Aminosäuren erhöhen, und welche vor allem auch dazu führen, daß die wichtigen schwefelhaltigen Aminosäuren ihre natürliche Funktion wieder erfüllen.

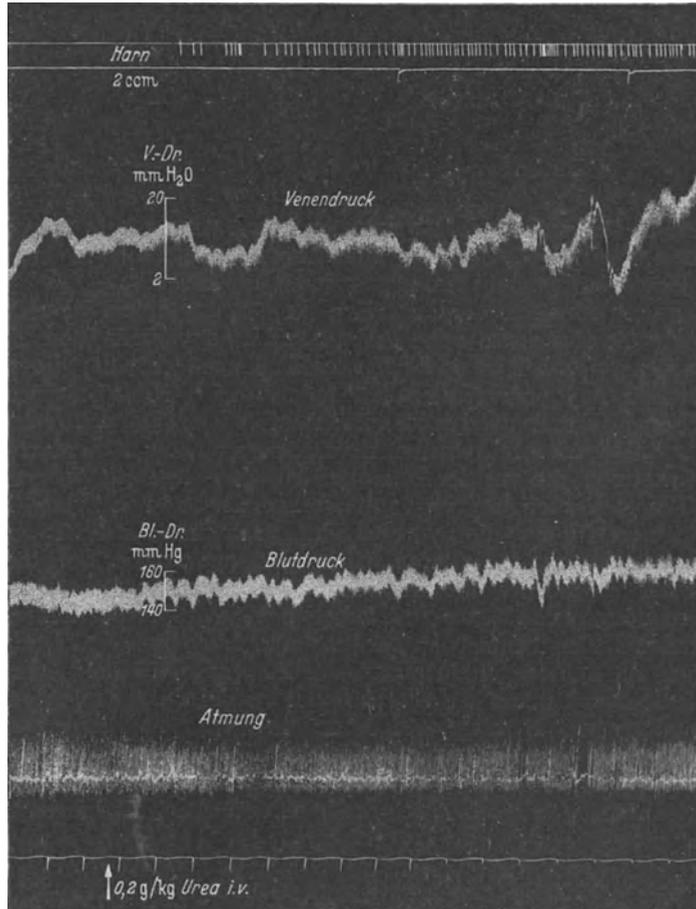


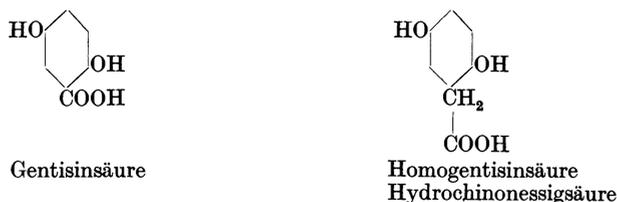
Abb. 1. Blockierung der Diurese, die bei einem Hund nach 20 Tagen zu täglich 2 g pro Kilogramm Cystin oral fast vollständig ist. Gute diuretische Wirkung von 0,2 g pro Kilogramm Harnstoff i.v. Zeit: je 1 Min.

IV. Die Alkaptonurie.

1. Besonderheiten beim Abbau von Phenylalanin und Tyrosin mit Stehenbleiben auf dem Stadium eines Zwischenproduktes, das den aromatischen Kern noch enthält.

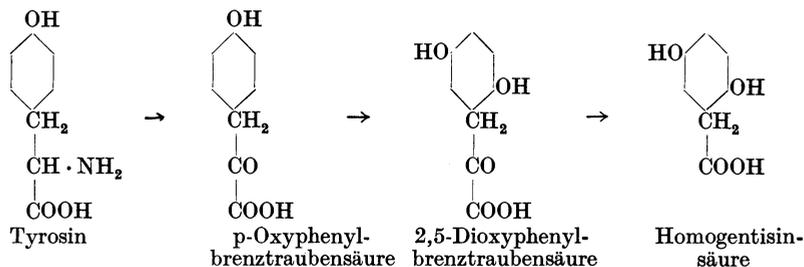
Die Abbaustörung von Phenylalanin und Tyrosin ist deshalb von besonderem Interesse, weil sie über die Art des Abbaues der aromatischen Aminosäuren im Organismus wesentliche Hinweise liefert. Die Ausscheidung eines Zwischenproduktes beim Abbau der genannten Substanzen wurde bereits von BOEDEKER 1859 beschrieben, der bei einem kachektischen Diabetiker einen Harn fand, in

welchem sich nach Zusatz von Alkali von der Oberfläche her tiefbraune Verfärbung einstellte. BAUMANN und WOLKOW konnten feststellen, daß die Substanz, welche sich unter Zutritt von Luftsauerstoff leicht oxydiert, Hydrochinonessigsäure ist. Wegen der Dunkelfärbung durch Alkalizusatz wurde der Name Alkaptonurie geprägt. Da die Hydrochinonessigsäure die nächsthöhere Homologe der Gentisinsäure darstellt, wurde sie auch als Homogentisinsäure benannt.



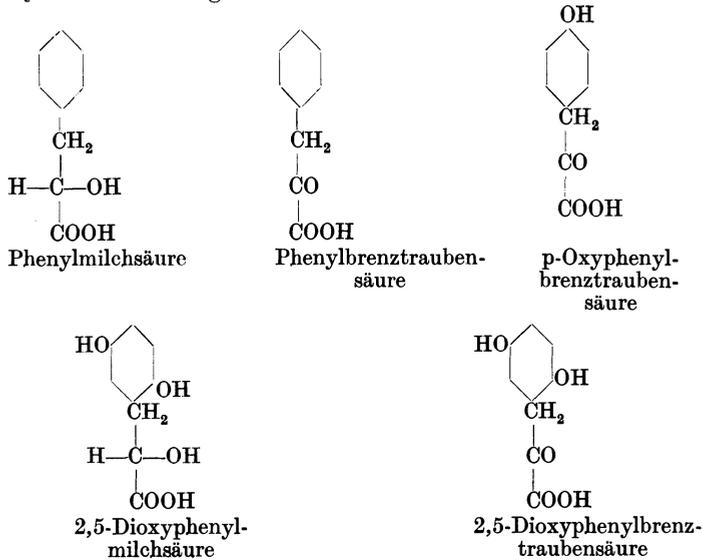
Synthetisch läßt sich nach BAUMANN und FRAENKEL die Homogentisinsäure aus dem Gentisinaldehyd darstellen, auch ihre Identität mit der aus dem Harn isolierten Homogentisinsäure konnte erwiesen werden.

Die Homogentisinsäure verdankt ihre Entstehung einem Stehenbleiben des intermediären Stoffwechsels beim Abbau von Phenylalanin und Tyrosin auf einer Zwischenstufe, welche das Phenylradikal noch enthält; die vorliegende Unfähigkeit, das Aryl aufzuspalten, läßt jedoch den Sitz der Störung mit einem Stehenbleiben auf der Hydrochinonessigsäurestufe bezüglich der vorhergehenden Zwischenprodukte, die ihre Ausscheidung zur Folge haben, noch nicht definieren. Die Zwischenstufen, die vor der Homogentisinsäure liegen, können nicht durch reduktive Desaminierung des Tyrosins entstehen, denn dann müßte p-Oxyphenylpropionsäure resultieren; die hydrolytische Desaminierung des Tyrosins würde zur p-Oxyphenylmilchsäure führen. Nun sind aber beide Substanzen keine Homogentisinsäurebildner. Die Entstehung der Homogentisinsäure wird nach den Untersuchungen von NEUBAUER lediglich durch p-Oxyphenylbrenztraubensäure beeinflusst. Diese Tatsachen werden dadurch ergänzt, daß LANGSTEIN und FALTA auch in Leberdurchblutungsversuchen eindeutig den Übergang von l-Phenylalanin über Tyrosin in p-Oxyphenylbrenztraubensäure erweisen konnten. Die Feststellung von KOTAKE und NEUBAUER, daß die Bildung der Hydrochinonessigsäure allein durch p-Oxyphenylbrenztraubensäure beeinflusst wird, veranlaßte NEUBAUER zu der Folgerung, daß die Desaminierung zumindest bei den Aminosäuren, welche ein Phenylradikal enthalten, vorwiegend eine oxydative ist.

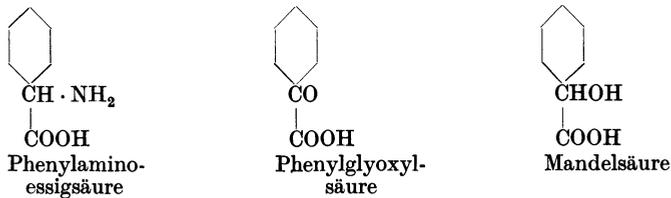


Die wichtige Frage nach der Entstehung der Hydrochinonessigsäure auch beim Gesunden wurde durch ABDERHALDEN geklärt, der nach Darreichung von 50 g l-Tyrosin diese Substanz im Harn fand. Freilich wird in normalen Mengen Hydrochinonessigsäure von gesunden Menschen verbrannt, jedoch von Kranken mit Alkaptonurie ausgeschieden.

Die Tatsache, daß die Homogentisinsäure durch oxydative Desaminierung entsteht, wird weiter dadurch belegt, daß lediglich Oxyssäuren oder Ketosäuren mit einem Phenylradikal Homogentisinsäure bilden:

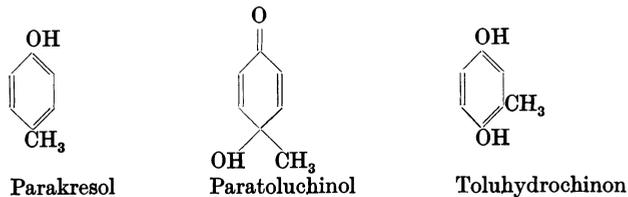


Weiter konnte NEUBAUER nachweisen, daß eine im Eiweiß nicht enthaltene Phenylaminoessigsäure über Phenylglyoxylsäure in Mandelsäure übergeht:



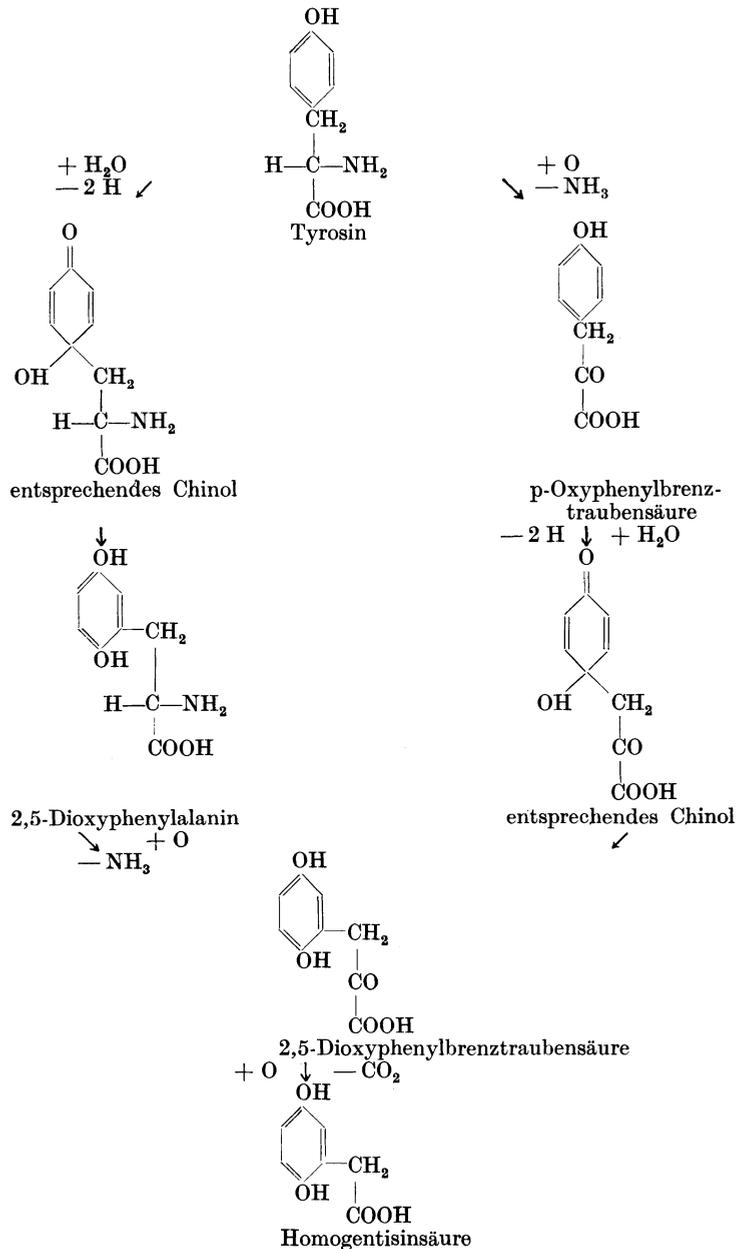
Einen entscheidenden Antrieb erfuhrt die Kenntnis von der Entstehung der Homogentisinsäure aus Tyrosin und Phenylalanin durch die Tatsache einer Wanderung der Seitenkette.

Solche Umlagerungen der Substituenten am Benzolring sind von BAMBERGER durch Behandlung von Paratolyhydroxylamin mit Schwefelsäure erhalten worden, wobei Methylhydrochinon resultierte; in ähnlicher Weise konnte Parakresol durch Oxydation mit CAROSCHER Säure in Toluhydrochinon übergeführt werden. Hierbei tritt als Zwischenprodukt Paratoluchinol auf:



E. MEYER und FRIEDMANN haben diese Reaktionen in Parallele gesetzt zu der Umwandlung des Kernes bei der Bildung von Homogentisinsäure. Zusammen

mit den von NEUBAUER gefundenen Tatsachen würde sich folgende Entstehung der Hydrochinonessigsäure ergeben:



Bedeutung der Chinole: beim Abbau des Tyrosins und weiter der p-Oxyphenylbrenztraubensäure ist der Weg über Chinole schon deshalb als vom Organismus durchführbar zu erachten, als W. HEUBNER bei Untersuchungen über Methämoglobinbildungen aus Ortho- und Paraverbindungen Chinole entstehen sah. Der Übergang von p-Oxyphenylbrenztraubensäure in Homogentisin-

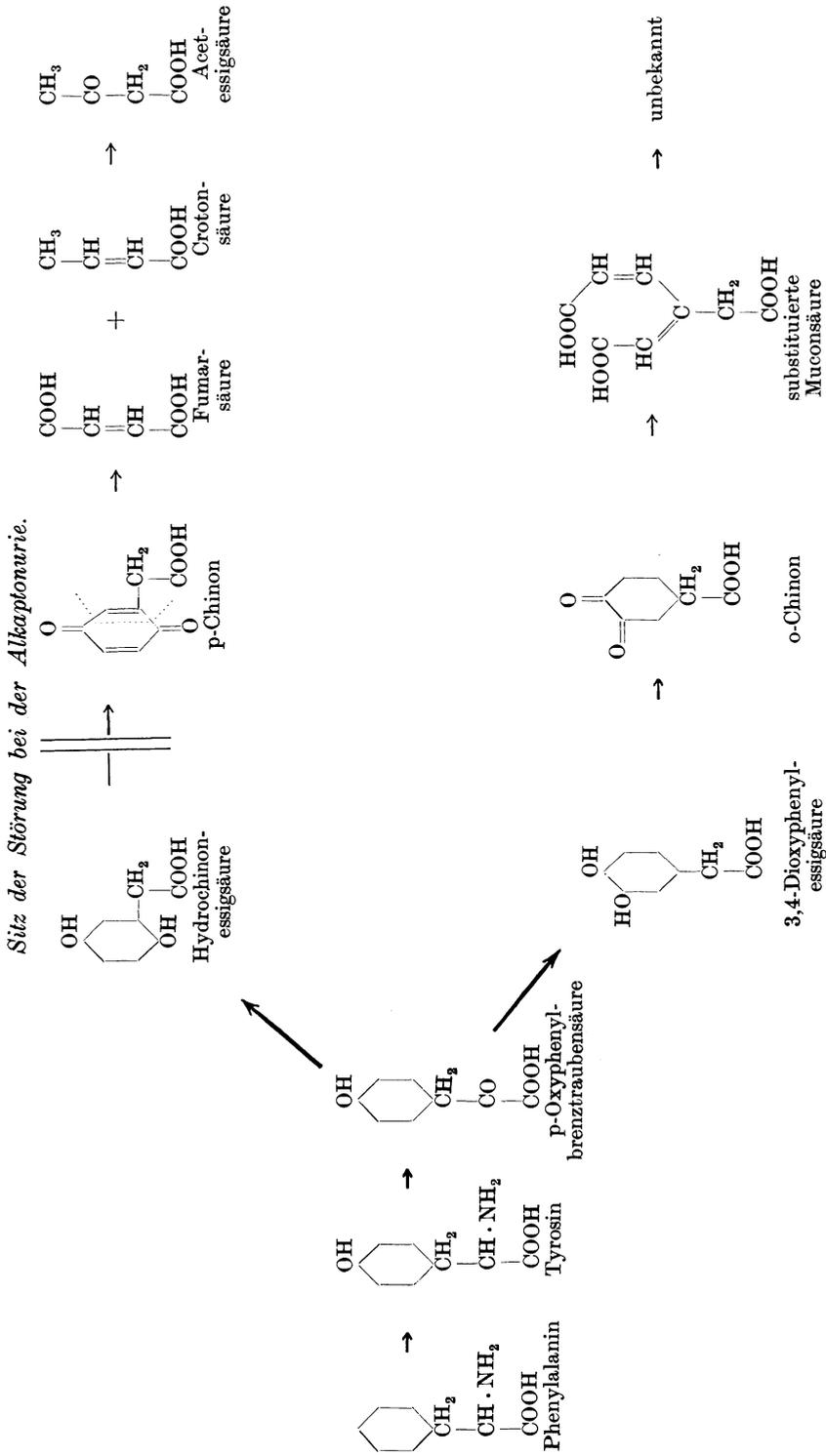
säure mit Abwandlung eines in Parastellung substituierten Phenols in ein substituiertes Hydrochinon verläuft über ein entsprechendes Chinol.

Das System p-Oxyphenylbrenztraubensäure mit dem entsprechenden Chinol stellt ein wirksames Redoxsystem dar. Nun gehört zur Bildung von Parachinolen eine Hydroxylgruppe, die zur Seitenkette in Parastellung steht. So ist beim Tyrosin, in welches in Parastellung eine Methylgruppe eingeführt wurde, Parachinolbildung ebenso unmöglich wie beim m-Methylphenylalanin und beim p-Oxy-m-methylphenylalanin. Trotzdem werden diese Substanzen sowohl beim Gesunden wie beim Kranken mit Alkaptonurie abgebaut und DAKIN sowie DAKIN und WAKEMANN konnten nachweisen, daß z. B. aus Methylphenylalanin in der durchströmten Leber Acetessigsäure entsteht. Da die genannten Substanzen auch beim Alkaptonuriker abgebaut werden, wie FROMHERZ, BÖHM und HERRMANNs zeigen konnten, ergibt sich, daß phenylsubstituierte Aminosäuren nicht unbedingt über Chinole abgebaut werden müssen. Einen anderen Weg, den dann die Abbauvorgänge der aromatischen Aminosäuren nehmen, hat M. JAFFÉ dadurch verdeutlicht, daß er nach Benzolverfütterung an Hunde im Harn Muconsäure auffand, bei welcher Ringaufspaltung und Bildung von zwei in Vizinalstellung vorhandenen Carboxylgruppen vorhanden ist. Da nach FROMHERZ und HERRMANNs p-Oxyphenylbrenztraubensäure, die zwischen l-Tyrosin und Homogentisinsäure steht, auch ohne Übergang in Chinole sogar beim Alkaptonuriker oxydiert werden kann, ergibt sich: *bei der Alkaptonurie besteht eine Störung im Abbau der phenylsubstituierten Aminosäuren nur insoweit, als der Weg über das Chinol der p-Oxyphenylbrenztraubensäure zu Hydrochinonessigsäure führt. Lediglich die Hydrochinonessigsäure kann nicht weiter abgebaut werden.*

Die Entstehung der substituierten Muconsäure aus p-Oxyphenylbrenztraubensäure muß über ein o-Chinon gehen. Aus dieser Erwägung heraus haben FROMHERZ und HERRMANNs 3,4-Dioxyphenylalanin in Tierversuchen verfüttert und einen orthochinoiden Abbau feststellen können. Der Abbau von Dioxyphenylalanin mit Ortho-Stellung der OH-Gruppen führt über das o-Chinon zur substituierten Muconsäure; für den Fall der p-Oxyphenylbrenztraubensäure dürfte nach FROMHERZ und HERRMANNs der Weg über die 3,4-Dioxyphenylessigsäure führen.

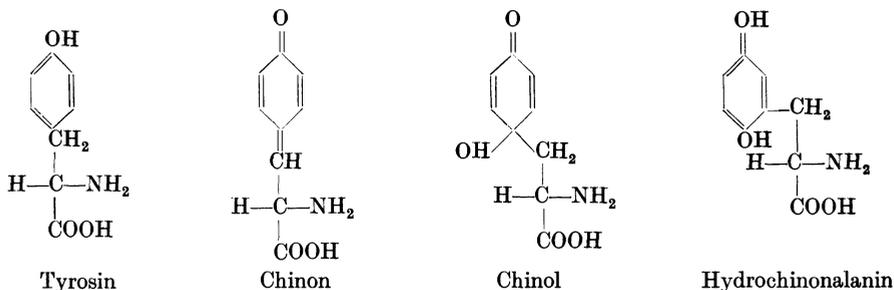
Beim Gesunden wird der Weg des Abbaues über Hydrochinonessigsäure vollständig, beim Alkaptonuriker manchmal teilweise durch eine parachinoide Spaltung des Benzolkernes weitergeführt. Aus dem p-Chinon bildet sich über Fumarsäure Crotonsäure und schließlich Acetessigsäure. Bei der Alkaptonurie ist nach allem der Abbau über das o-Chinon intakt und lediglich der Übergang der Hydrochinonessigsäure in das entsprechende p-Chinon mehr oder weniger gestört. Beim weiteren Abbau der Hydrochinonessigsäure ist die Aufspaltung des Kernes im intermediären Stoffwechsel zu Acetonkörpern von größtem Interesse. FROMHERZ und HERRMANNs haben den Abbau der phenylsubstituierten Aminosäuren im Organismus des Menschen und den Sitz der Störung bei der Alkaptonurie wie folgt angegeben (s. S. 1044).

Wenn die Hauptstörung bei der Alkaptonurie in der relativen oder absoluten Unfähigkeit zur p-Chinonbildung gegeben ist, so könnten gewisse Widersprüche hiergegen darin erblickt werden, daß bei kohlehydratarmer Kost die Ausscheidung von Homogentisinsäure absinkt oder schwindet. Die Herabsetzung der Homogentisinsäureausscheidung, wie sie KATSCH bei Eiweißkost und Kohlehydrathunger feststellen konnte, weist im wesentlichen darauf hin, daß in diesem Fall durch die Ketosis entweder die Acetessigsäurebildung über den parachinoiden Abbau der Hydrochinonessigsäure erzwungen wird oder daß andere Abbauvorgänge im Zustand der Ketosis den Endabbau der p-Oxyphenylbrenztraubensäure gestatten.



Die entscheidende intermediäre Entstehung der *p*-Oxyphenylbrenztraubensäure ist in jedem Fall bei der Alkaptonurie nicht gestört. Ihre intermediäre Bildung beim Gesunden wie beim Kranken mit Alkaptonurie wird bereits dadurch angedeutet, daß bei der sog. „Tyrosinosis“ der Abbau von Phenylalanin und Tyrosin schon auf dieser Stufe stehen bleibt (MEDES). Sie wird weiterhin dadurch bewiesen, daß LANYAR nach Verfütterung von *d*-Phenylalanin im Harn mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin Fällungen von Phenylbrenztraubensäure beobachten konnte; aber auch nach Verabfolgung des *l*-Phenylalanins wie des *l*-Tyrosins ist die *p*-Oxyphenylbrenztraubensäure als Zwischenprodukt beim Tyrosinabbau und als physiologische Vorstufe der Chinonessigsäure anzusehen. FELIX hat endlich nachweisen können, daß von gesunden Menschen bis zu 5 g *p*-Oxyphenylbrenztraubensäure zu Acetessigsäure und Kohlensäure oxydiert werden. Interessanterweise werden bei Lebererkrankungen von 2 g *p*-Oxyphenylbrenztraubensäure 10% und mehr im Harn ausgeschieden (FELIX und TESKE), womit gewisse Hinweise dafür gewonnen sein könnten, daß die maßgebende Unfähigkeit zur *p*-Chinonbildung aus Hydrochinonessigsäure bei der Alkaptonurie mit an die Leber gebunden sein mag.

Wenn neben der Hydrochinonessigsäurebildung die Entstehung von 3,4-Dioxyphenyllessigsäure die Weiterführung des Abbaues von *p*-Oxyphenylbrenztraubensäure kennzeichnet, so ist der Weg über die Hydrochinonessigsäure und *p*-Chinonessigsäure zur Acetessigsäure besonders gut von der Leber durchführbar; EMBDEN fand bei Leberdurchströmung mit Tyrosin und Phenylalanin Aceton und Acetessigsäure. Die Zwischenphasen wurden von L. C. BERNHEIM und F. BERNHEIM untersucht: Enzyme aus Leber veranlassen den Tyrosinabbau unter Aufnahme von 4 Atomen Sauerstoff. FELIX arbeitete ebenfalls mit Enzymen aus Leber und beobachtete bei Variierung der p_H , daß erst in einer zweiten Phase des Abbaues der Benzolkern des Tyrosins aufgespalten wird. Von solchen Beobachtungen ausgehend, hat FELIX eine dritte Möglichkeit des Tyrosinabbaues feststellen können: in einer dritten Phase bilden sich Acetessigsäure, Alanin und ein oder zwei Mole CO_2 , wobei der Benzolkern zur Entstehung der Acetessigsäure und der CO_2 Anlaß gibt. Für diese Art des Tyrosinabbaues ist FELIX zum Resultat gelangt, daß in der ersten Phase der Dehydrierung aus Tyrosin ein Chinon entsteht, Wasseranlagerung gibt zur Chinolbildung Gelegenheit und durch Wanderung der Seitenkette wird Hydrochinonalanin gebildet, beim weiteren Abbau werden Acetessigsäure, Alanin, 2 Mole CO_2 und 1 Mol Ameisensäure nachweisbar.



FELIX zeigte: 1. Der Abbau des Tyrosins zu Acetessigsäure verbraucht 5 O_2 -Atome. 2. Abbau der Homogentisinsäure zu Acetessigsäure verbraucht 4 O_2 -Atome. 3. Ginge der Abbau des Tyrosins nur über Homogentisinsäure, so wären zur Bildung der Acetessigsäure 6 O_2 Atome erforderlich. Da unter Umständen zum Abbau des Tyrosins in Acetessigsäure 5 O_2 -Atome genügen,

scheint eine weitere Abbaumöglichkeit erwiesen; diese Befunde weisen darauf hin, daß die intermediäre Bildung von Hydrochinonalanin noch mehr an die Leber gebunden sein könnte als die Überführung von Hydrochinonessigsäure in p-Chinonessigsäure. Diesem Befund entspricht, daß bei passagerer Leberausschaltung, wie Verf. fand, der Tyrosinabbau nicht sistiert, die somit extrahepatogenen Aufspaltungsvorgänge lassen den Endabbau der p-Oxyphenylbrenztraubensäure weitergehen, übrigens auch vielleicht über die Hydrochinonessigsäure. Das Ferment, welches Hydrochinonessigsäure abbaut, muß also im ganzen Organismus, neben vornehmlichen Vorkommen in der Leber, vorhanden sein, und beim Alkaptonuriker sich im verringerten Maße finden. Hierauf würde deuten, daß Gross das Serum von Kranken mit Alkaptonurie unfähig fand, zugesetzte Homogentisinsäure weiter zu verändern, während das Serum von normalen Menschen und Tieren sehr wohl diese Fähigkeit besitze.

Die intermediäre Entstehung des Hydrochinonessigsäure und der 3,4-Dioxyphenylessigsäure ergibt sich bei weiterem Endabbau der p-Oxyphenylessigsäure und ist neben die Möglichkeit der unmittelbaren Überführung von Tyrosin in ein entsprechendes Chinon und Chinol zu setzen, das weiter zum Hydrochinonalanin führt. Ob der orthochinoide Abbau über die 3,4-Dioxyphenylessigsäure mehr Energien erfordert als der parachinoide Abbau, der von der Hydrochinonessigsäure ausgeht, muß offengelassen werden, wenn auch rein chemisch die parachinoide Aufspaltung der Aminosäuren, welche ein Phenylradikal enthalten, einfacher erscheint. Gerade aber die Entstehung der p-Chinonessigsäure ist es, welche bei der Alkaptonurie nicht erfolgen kann.

Gewisse Schwierigkeiten für die Bildung der Hydrochinonessigsäure als des Stoffes, welchen der Alkaptonuriker ausscheidet, bereitet die Überlegung, daß deren Vorstufe, nämlich die Oxyphenylbrenztraubensäure in Leber und Niere bis zu gewissem Grade aus d-Tyrosin gebildet wird.

Da sich der normale Tyrosinabbau vornehmlich auf das l-Tyrosin erstreckt, müssen bei der Entstehung der Hydrochinonessigsäure auch extrahepatogene Vorgänge stattfinden. *Die physiologische intermediäre Bildung der Hydrochinonessigsäure auch aus l-Tyrosin hat aber in jedem Fall als erwiesen zu gelten:* normale Versuchspersonen lassen im Zustand des Hungerns bei Vorliegen von Ketonurie künstlich verfütterte Hydrochinonessigsäure in den Harn übertreten, während bei normalem Stoffwechselverhalten die gleichsinnige Darreichung von 4 g Hydrochinonessigsäure zu völligem Abbau der Substanz führte (KATSCHE und NÉMET). Wenngleich die Untersuchungen von FELIX gezeigt haben, daß der Abbau des Tyrosins im menschlichen Organismus auch über das Chinon und Chinol des Tyrosins ein Hydrochinonalanin entstehen lassen kann, so ist die intermediäre Bildung der Hydrochinonessigsäure nach Darreichung von l-Phenylalanin und l-Tyrosin in den letzten Jahren besonders eindeutig von LANYAR erwiesen worden: bei Untersuchungen an einem 38jährigen Alkaptonuriker wurde die tägliche Homogentisinsäureausscheidung mit 4,78 g am Tag bestimmt, sofern der Kranke täglich 50 g Eiweiß, 92 g Fett und 362 g Kohlehydrate mit insgesamt 2549 Calorien erhielt. Orale Gaben von 5 g d-Phenylalanin ergaben nicht ganz im Einklang der theoretischen Erwägungen in 3 Versuchen eine Umwandlung in Homogentisinsäure zu 38,6%, 43,6% und 44,8%; orale Darreichungen von 5 g l-Phenylalanin wurden hingegen quantitativ in Hydrochinonessigsäure übergeführt. Dies geschah, obwohl man früher die intermediäre Bildung von p-Oxyphenylbrenztraubensäure wie von Hydrochinonessigsäure als den Vorstufen der Chinonessigsäure beim Abbau von Phenylalanin und Tyrosin nicht immer als gesichert angesehen hatte. Würde beim Alkaptonuriker intermediär aus Phenylalanin und Tyrosin Hydrochinonalanin entstehen, so wäre die Bildung der Homogentisinsäure nicht erklärlich. Nach allem scheinen

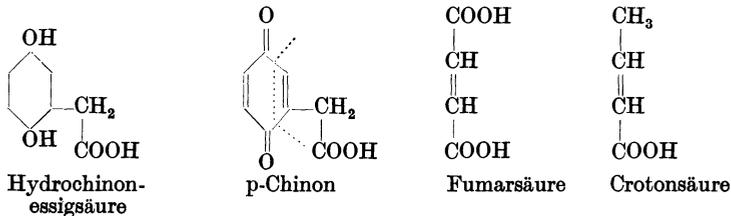
Kranke mit Alkaptonurie intermediär weniger Hydrochinonalanin zugunsten von Hydrochinonessigsäure zu bilden, um jedoch, sofern auch der orthochinoide Abbau der p-Oxyphenylbrenztraubensäure zurückgestellt wird, alsbald zu einem unüberwindlichen Hindernis zu gelangen. Es muß also zumindest die Möglichkeit offengelassen werden, daß die Fermentsysteme des Alkaptonuriker beim Abbau des Tyrosins und Phenylalanins auf dem Weg zur Acetessigsäure anderer Art sind als beim intakten Organismus. Denn die Feststellung der quantitativen Überführung von l-Phenylalanin in Hydrochinonessigsäure verpflichtet zur Ausschließung der intermediären Entstehung von Hydrochinonalanin bei den Alkaptonurikern von LANYAR. Die Untersuchungen von LANYAR haben weiterhin gezeigt, daß orale Gaben von 4 g Tyrosin bei demselben Alkaptonuriker das dl-Tyrosin nur zu 68% in Homogentisinsäure übergehen ließ, während das l-Tyrosin eine Ausscheidung von 93,3% als Homogentisinsäure ergab. Die Überführung des d-Tyrosins in Homogentisinsäure errechnete sich nur zu 32,3%. Zweifellos nimmt nach diesen Ereignissen die Gruppe der d-Aminosäuren einen anderen Weg als die der l-Reihe. LANYAR ist der Meinung, daß der Abbau der d-Formen zu einem Wert, der unter der Hälfte der theoretischen Ausbeute an Homogentisinsäure liegt, durch eine Racemisierung im Organismus derart vermindert ist.

Die von LANYAR gefundene Fütterungsalkaptonurie lieferte eine weitergehende Klärung für die Art der Entstehung der Hydrochinonessigsäure als des „Alkaptonurienstoffes“. In experimentellen Untersuchungen an Mäusen hat LANYAR zeigen können, daß durch laufende tägliche Gaben von l-Tyrosin oder l-Phenylalanin Alkaptonurien erzeugt wurden, wenn die Fütterungsversuche bis zu mehreren Wochen hin dauerten. Die Ausscheidung von Hydrochinonessigsäure nahm bei den Versuchstieren dann besonders hohe Werte an, wenn die mit den Aminosäuren vorbehandelten Tiere einmalige besonders große Dosen von über 0,25 g am Tag erhielten. Hingegen führten bei unvorbehandelten Tieren einmalige noch so hohe Gaben von l-Phenylalanin oder l-Tyrosin nicht zur Ausscheidung von Hydrochinonessigsäure. Auch konnten bei Tieren, welche keine lang dauernden Fütterungen mit l-Phenylalanin oder l-Tyrosin erhalten hatten, durch einmalige subcutane Injektionen von l-Phenylalanin keine alkaptonurischen Zustände ausgelöst werden, es stellten sich lediglich leichte Vergiftungserscheinungen ein, die nach 6—8 Stunden ohne bleibende Schädigungen zurückgingen. In gleicher Weise konnte die Darreichung von einmaligen großen Gaben von dl-Tyrosin oder d-Phenylalanin weder bei oraler noch subcutaner Darreichung eine Ausscheidung von Homogentisinsäure auslösen. Besonders wichtig ist es, daß auch vorbehandelte Tiere durch zusätzliche Darreichungen von d-Phenylalanin und d-Tyrosin nicht zur Ausscheidung von Homogentisinsäure gebracht werden konnten. Diese Beobachtungen würden den Feststellungen von FELIX entsprechen, daß in der Leber und Niere z. B. eine d-Aminosäureoxydase mit guter Wirkung auf d-(+)Tyrosin in größeren Mengen nachgewiesen werden kann. Die Versuche von LANYAR beweisen ebenfalls, daß die d-Aminosäuren auf anderen Wegen abgebaut werden als die l-Formen. Wichtig ist der Befund, daß die Hydrochinonessigsäure ein physiologisches Zwischenprodukt beim Abbau von Phenylalanin und Tyrosin ist, und daß beim Abbau der phenylhaltigen Aminosäuren intermediär nach oxydativer Desaminierung die Ketosäuren gebildet werden können. Die höchst interessanten Fütterungsversuche mit hohen Gaben phenylhaltiger Aminosäuren erweisen, daß die ständige Belastung der abbauenden Organe schließlich den Endabbau der physiologischen l-Formen unvollständig werden läßt. Bei der Alkaptonurie zumindest ist es leichter, 3,4-Dioxyphenyllessigsäure und Hydrochinonalanin abzubauen als Hydrochinonessigsäure in Chinonessigsäure überzuführen. Die bei der Fütterungsalkaptonurie

vorliegende Erschöpfung der Enzyme, welche Hydrochinonessigsäure in p-Chinonessigsäure überführen, läßt die Hydrochinonessigsäure im Harn erscheinen.

Es muß weiter erwogen werden, daß bei der Alkaptonurie vielleicht auch die Wanderung der Seitenkette am Tyrosin mit dem Zwischenprodukt Hydrochinonalanin oder die Entstehung von 3,4-Dioxyphenyllessigsäure aus p-Oxyphenylbrenztraubensäure erschwert ist, auch wenn die Störung bei der Alkaptonurie nach KATSCH nur in den seltensten Fällen eine totale ist. Der gesamte Abbau von Phenylalanin und Tyrosin würde dann über Hydrochinonessigsäure führen und die nunmehr notwendige weitere Überführung in p-Chinonessigsäure besonders leicht erschöpfen können. Daß bei Zufuhr von l-Phenylalanin und l-Tyrosin die parachinoide Spaltung nicht ohne weiteres eintritt, ergibt sich aus weiteren Feststellungen von LANYAR, nach denen gerade die l-Formen von Phenylalanin und Tyrosin zu einer fast quantitativen Überführung in Hydrochinonessigsäure Anlaß geben. Da sich dieser Zustand nach wochenlangen Fütterungsversuchen einstellt, darf an eine früher stattfindende Wirksamkeitsabschwächung der Enzymsysteme gedacht werden, welche die Umlagerung von Tyrosin über entsprechendes Chinon und Chinol in Hydrochinonalanin erwirken.

Die physiologische Bedeutung der intermediären Bildung von Hydrochinonessigsäure beim Abbau der phenylhaltigen Aminosäuren ist darin gegeben, daß ihre parachinoide Aufspaltung über Fumarsäure zur Crotonsäure führt. Aus dieser wird durch Wasseranlagerung β -Oxybuttersäure und Acetessigsäure gebildet.



Die pathologische Besonderheit der Hydrochinonessigsäure beim Alkaptonuriker ist dadurch gegeben, daß eine von KUBOWITZ als Kupferprotein identifizierte Polyphenoloxydase diese Substanz anscheinend sogar leichter oxydiert als Tyrosin und 3,4,-Dioxyphenylalanin. Unklar bei der Alkaptonurie ist insofern besonders noch die Art der Fermente und ihre Organgebundenheit, welche Hydrochinonessigsäure in p-Chinonessigsäure überführen. Aber es muß reizvoll sein, hier den Weg weiter zu suchen, „auch wenn wir ahnen, daß ganze Teile der Gegend in Nebel verhüllt sein werden“ (A. v. HUMBOLDT):

2. Klinische Symptomatologie bei der Alkaptonurie.

Allgemeine klinische Befunde und Nachweismethoden: Die langsam eintretende Schwarzfärbung oder Dunkelfärbung des Harnes schon in frischgelassenem Zustande weist im allgemeinen oder wenigstens häufig auf die Ausscheidung von Hydrochinonessigsäure hin. Diese ist in der Lage, ammoniakalische Silberlösung bereits in der Kälte zu reduzieren. Alkalische Kupferlösung wird in der Wärme reduziert, während mit NYLANDERSchem Reagens keine Reaktion stattfindet. Wichtig ist für die Art der ausgeschiedenen Körper, daß durch Eisenchlorid eine Blaugrünfärbung hervorgerufen ist, die bereits andeutet, daß es sich um Phenole handeln dürfte, die bei der Alkaptonurie nicht weiter abgebaut werden. Hierbei ist die MILLONSche Reaktion im Harn positiv. Die weitere Untersuchung des Harnes ergibt nach Zufügung von Ammoniak eine rotviolette

Färbung, welche als Alkaptochromreaktion bezeichnet wird und der Oxydation des Adrenalins zum Adrenochrom nicht unähnlich ist. Spezifisch für die Alkaptonurie ist übrigens das Dunkelwerden des Harnes nicht, da es auch nach Darreichung von Mono- und Dioxybenzolen, sowie nach anderen Substanzen mit einer Oxyphenylgruppe vorkommt. Das reduzierende Verhalten, welches von der Hydrochinonessigsäure gezeigt wird, wird auch beobachtet, wenn Brenzkatechin oder Hydrochinon verabfolgt werden. Interessanterweise ist die reduzierende Kraft der Hydrochinonessigsäure gegenüber FEHLINGScher Lösung 9—10mal so groß wie die einer Zuckertlösung von gleichem Prozentsatz. KATSCH und NÉMET haben gefunden, daß die Hydrochinonessigsäure aus dem Alkaptonurikerharn mit Äther extrahiert werden kann, und daß die ätherische Lösung auf ungebrannten Kalk gegossen eine intensive Blaufärbung hervorruft, aus welcher durch folgende Weiteroxydation gelbliche oder hellbraune Flecken entstehen. Quantitativ ist die Homogentisinsäure nach BAUMANN am besten durch das reduzierende Verhalten gegenüber Silberlösungen nachzuweisen. Die Homogentisinsäure ist weiterhin als Bleisalz isolierbar, dieses enthält 34,79% Blei und schmilzt bei 214—215 Grad, während der Schmelzpunkt der reinen Homogentisinsäure bei 146,5 bis 147 Grad liegt. Sie ist optisch inaktiv und gärt nicht. ZIMPER und GROSS sowie ALLARD haben tägliche Homogentisinsäureausscheidungen bis 16 g gefunden, während UMBER bei der Titration mit ammoniakalischer Silberlösung sogar bis zu 25 g täglicher Homogentisinsäureausscheidung bei einer Kranken feststellen konnte. Aus dem Stuhl ist Hydrochinonessigsäure kaum zu isolieren. Sie wird also fast ausschließlich durch den Harn ausgeschieden. Im Serum konnte sie von ABDERHALDEN und FALTA bereits nachgewiesen werden. Auch im Talgdrüsensekret der Schweißdrüsen kann sie mit zur Ausscheidung gelangen, während der Schweiß selbst nur Spuren der Substanz enthält. Auch im Cerumen wird die Homogentisinsäure ausgeschieden. KIRK hat bei der Alkaptonurie auf die Ausscheidung einer Uroleucinsäure hingewiesen, die ihrer chemischen Natur nach durch HUPPERT als Hydrochinonmilchsäure angesehen wurde. Diese Substanz ist von der Homogentisinsäure dadurch zu unterscheiden, daß bei Zusatz von Eisenchlorid Grünfärbung entsteht und eine Fällbarkeit durch Bleisalze kaum oder überhaupt nicht gegeben ist. Ihr Schmelzpunkt liegt bei 130—133 Grad. Sie ist nur bei manchen Kranken mit Alkaptonurie beobachtet worden und kann nach LANGSTEIN und MEYER auch ein vorübergehendes Auftreten zeigen. Wie besonders von UMBER und BÜRGER festgestellt wurde, ist sie durch Äther aus dem Harn extrahierbar. Ob es sich um eine Hydrochinonmilchsäure handelt, darf offengelassen werden, da der Gehalt dieser Substanz an Milchsäure ein asymmetrisches Kohlenstoffatom erfordert und der Körper somit optisch aktiv sein müßte. Die Uroleucinsäure kommt nur selten vor und ist wegen der geringen Mengen bisher nicht endgültig aufgeklärt.

NEUBAUER hat bei der Alkaptonurie zeigen können, daß die Unfähigkeit des Abbaues der phenylhaltigen Aminosäure für den Benzopyrrolring im Tryptophan nicht besteht. Bei der Alkaptonurie findet sich also kein Kynurenin im Harn.

Die klinische Bedeutung lang dauernder Ausscheidung von Homogentisinsäure ruft wesentliche toxische Veränderungen an den Nierenepithelien nicht hervor, obgleich intravenöse Gaben von Lysin, Histidin, Tryptophan und Cystin allerdings bei Hunden und Kaninchen auch nach eigenen Beobachtungen erhebliche degenerative Veränderungen an den Nierenepithelien hervorrufen. Tyrosin veranlaßt nach NEWBURGH zusätzliche entzündliche Veränderungen an den Glomeruli, wobei die kleinsten schädigenden Dosen zwischen 0,1 g pro kg schwanken. Wir haben nach gleichen Dosen bis zum 10fachen Wert nach Hydrochinonessigsäure an Hunden höchstens trübe Schwellungen an den

Nierenepithelien gesehen und möchten die Hydrochinonessigsäure für ähnlich wenig toxisch halten wie die Phenyllessigsäure. Während das Tyrosin zu den nephrotoxischen Aminosäuren gehört (vgl. auch DETERING und WATZADE), sind

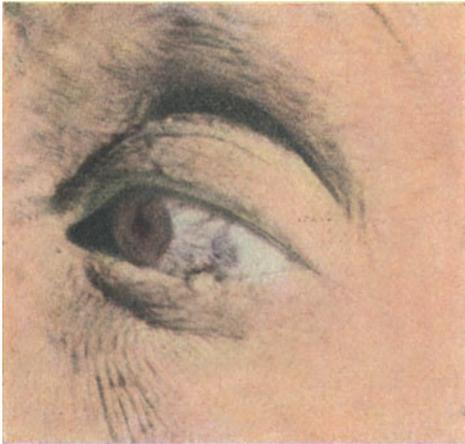


Abb. 2. Fall von Ochronose. Pigment in der Sklera. (Aus Handb. d. inn. Med., 2. Aufl., Bd. IV.)

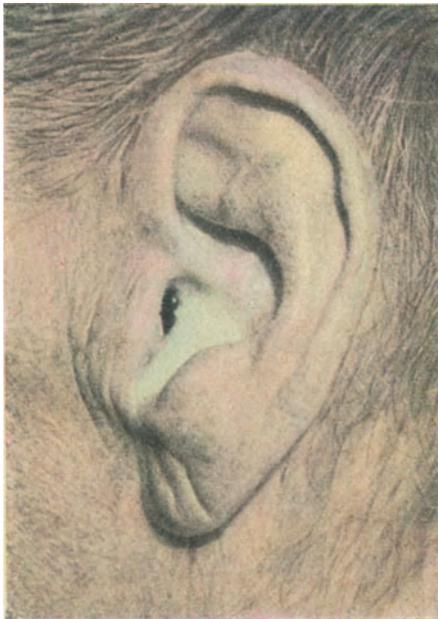


Abb. 3. Fall von Ochronose. Pigmentation des Ohrknorpels. (Aus Handb. d. inn. Med., 2. Aufl., Bd. IV.)

nennenswerte Symptome von seiten der Nieren nach Hydrochinonessigsäure weder klinisch noch morphologisch zu beobachten. Phenylalanin scheint die Nieren überhaupt nicht zu schädigen. Die relative Ungiftigkeit der Hydrochinonessigsäure selbst bei so gewaltigen ausgeschiedenen Mengen wie 25 g pro Tag, wie sie UMBER feststellen konnte, ist deshalb etwas überraschend, weil orale Hydrochinongaben an Hunden nach eigenen Beobachtungen immerhin bereits in Dosen von 50—100 mg pro kg eine „milde Phenolwirkung“ auf die Nierenepithelien ausüben.

Wichtig ist die Tatsache, daß bei manchen Alkaptonurikern die Ausscheidung von Homogentisinsäure passager bestehen kann, während andere Kranke das ganze Leben hindurch Hydrochinonessigsäure ausscheiden. Die Möglichkeit des familiären Auftretens der Alkaptonurie ist zuerst von KIRK dargelegt worden, während GARROD erstmalig auf die Möglichkeit der Vererbung auf die nächste Generation hingewiesen hat. Wenn auch die Alkaptonurie vornehmlich das männliche Geschlecht befällt, so hat UMBER in einer besonders eindrucksvollen Beobachtung einer Vererbung von Alkaptonurie vom Vater auf die Kinder 4 von 8 Geschwistern alkaptonurisch gefunden, wobei 3 der Kranken weiblichen Geschlechts waren.

Verfärbungen in den Organen hat VIRCHOW 1865 erstmalig bei einem Kranken mit Aortenaneurysma und Kreislaufinsuffizienz bei der Obduktion gefunden. Alle knorpeligen Teile des Thorax, die Gelenkknorpel der Extremitäten sowie die Knorpel der

Luftwege und die Synchondrosen des Beckens, aber auch die Intima der Gefäße waren tintenschwarz verfärbt. Er hatte angenommen, daß es sich um Ablagerungen von Hämatinderivaten handeln könne. Diese sogenannte Ochronose wurde späterhin von CLEMENS, OSSLER, GROSS und ALARD zusammen mit Alkaptonurie festgestellt. GROSS und ALLARD haben den Zusammenhang von

Ochronose mit Alkaptonurie dadurch wahrscheinlich machen können, daß sie Knorpelteile in Lösungen von Homogentisinsäure sich tintenschwarz verfärben



Abb. 4. Kniegelenk bei Ochronose. (Aus Handb. d. inn. Med., 2. Aufl., Bd. IV.)

sahen, womit die Überführung der Homogentisinsäure in Oxydationsstufen angedeutet war. Besonders eindeutig ist die genetische Beziehung zwischen Alkaptonurie und Ochronose von UMBER dargelegt worden: die 4 Generationen

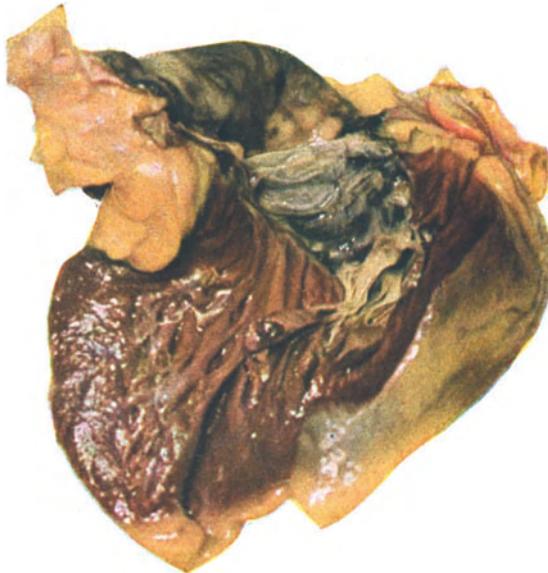


Abb. 5. Herz und Aorta bei Ochronose. (Aus Handb. d. inn. Med., 2. Aufl., Bd. IV.)

der von ihm beschriebenen Alkaptonurikerfamilie zeigte Ochronose nur bei den Mitgliedern, welche auch Alkaptonurie aufwiesen. Kein Familienmitglied ohne Alkaptonurie hatte eine Ochronose. Hiermit ist klar erwiesen worden, daß die Alkaptonurie zur Ochronose führt. Jedoch hat UMBER weiterhin die Feststellung getroffen, „daß nicht jeder Alkaptonuriker seine Ochronose erlebt“. Die Gelenkbeschwerden der von ihm beobachteten Familie beschränkten sich auf die Mitglieder mit Alkaptonurie. Röntgenologisch konnte

er bei zwei klinisch beobachteten Geschwistern mit Alkaptonurie Ochronose und arthrotischen Beschwerden eine Arthrosis deformans nachweisen. Es fanden sich besonders grobe Auflagerungen und Osteophyten im Bereich der Knorpel-Knochengrenzen, auch Corpora libera konnten im Kniegelenk in einem Fall nachgewiesen werden.

Die gleiche Arthrosis deformans fand sich nach seinen Beobachtungen röntgenologisch in den Schultergelenken und in den Zehengrundgelenken.

Klinische manifeste Ochronose entsteht erst durch langjähriges Bestehen der Abbaustörung der Homogentisinsäuren. Die von ALLARD und GROSS sog. Arthritis alkaptonurica kann nach UMBERS Beschreibung sogar zur Versteifung



Abb. 6. Wirbelsäule, Brustbein und Rippen bei Ochronose. (Aus Handb. d. inn. Med., 2. Aufl., Bd. IV.)

zunächst einiger Gelenke, schließlich aber sogar fast aller Gelenkverbindungen führen. Nach seinen Untersuchungen entwickelt sich die Osteoarthrosis alkaptonurica etwa vom 40.—50. Lebensjahr an.

Die Menge der ausgeschiedenen Homogentisinsäure ist etwas abhängig von der aufgenommenen Eiweißmenge. So konnte MITTELBACH durch Hungerversuche ein erhebliches Absinken der Alkaptonurie finden, freilich restiert die endogene Alkaptonbildung. Wichtig sind die Feststellungen von FALTA, ABDERHALDEN, ROØNA und BLOCK sowie von LANDSTEIN, nach denen die Ausscheidung von Homogentisinsäure nicht allein durch den Tyrosingehalt der Nahrung erklärlich ist, auch die Menge des Nahrungs-Phenylalanins beteiligt sich maßgeblich an der Alkaptonurie. Wenn schon nach ROSTOSKI und ABDERHALDEN, LANDSTEIN und MEYER sowie NEUBAUER und FALTA nicht alle aromatischen Aminosäuren mit Phenylsubstitution bei der Alkaptonurie maßgeblich beteiligt sind, ist die Feststellung von KATSCH von großer Wichtigkeit, welcher bei einem alkaptonurischen Kind im Hungerzustand völliges Schwinden der Alkaptonurie feststellte. Bei acidotischer Stoffwechsellaage hat KATSCH weiter die Ausscheidung von Hydrochinonessigsäure bis auf Minimalwerte senken können, worauf noch bei der Besprechung der Beziehungen zum Diabetes hinzuweisen sein wird.

KATSCH hat auch bei reiner Fleisch-Fettkost während erheblicher Acidose des Harnes die Homogentisinsäureausscheidung ganz erheblich senken können, obwohl die Gesamt-N-Ausscheidung beträchtliche Werte erreichte. Es ist nicht auszuschließen, daß die Aufspaltung der Hydrochinonessigsäure bei der Acidose leichter gelingt.

Von LICHTWITZ ist erwogen worden, daß das Vorhandensein von Acetonkörpern den Abbauweg über Hydrochinonessigsäure zur Acetessigsäure zu hemmen imstande sei, so daß es sich neben einer Beeinflussung der Prozesse beim Tyrosinabbau und eventuell der Enzymfunktion in der Niere auch noch um physikalisch-chemische Vorgänge handeln kann. Es würde dann allerdings auch der Abbauweg des Tyrosins über 3,4-Dioxyphenylelessigsäure über substituierte Muconsäure in Acetonkörper gehemmt sein können, so daß lediglich der Abbauweg über das Hydrochinonalanin übrigbliebe.

An subjektiven Beschwerden geben die Kranken neben der oft sehr schmerzhaften Arthrosis deformans Brennen beim Wasserlassen und Tenesmen im Bereich der Harnwege an. Gleichzeitiges Vorkommen von Diabetes mellitus ist nicht selten. Passagere Alkaptonurie ist von MORACZEWSKI und GEBHARD bei Tuberkulose und von HIRSCH bei Enteritis gefunden worden. GEYGER konnte zusammen mit EMBDEN erweisen, daß bei einem Diabetiker Homogentisinsäure ausgeschieden wurde. Jedoch war dies nur für einen Tag der Fall; hierbei muß des weiteren berücksichtigt werden, daß nach FALTA die Toleranz beim schweren Diabetes gegenüber Homogentisinsäure gegenüber der Norm verringert ist. Der Purinstoffwechsel ist nach ADLER bei der Alkaptonurie intakt.

Eine Neigung zu Abmagerung und zu Infektionen bei Alkaptonurie ist von MATEJKA beschrieben worden. Das Vorkommen besonders typischer grünblauer Verfärbungen findet sich in der Achselhöhle und im Cerumen, freilich sind auch Verfärbungen des Serums manchmal vorhanden. LICHTWITZ hat charakteristische Bilder der Alkaptonurie mit Ochronose im Gebiet des Ohrknorpels, des Kniegelenkes sowie der Wirbelsäule des Brustbeins und der Rippen, aber auch typische Verfärbungen des Herzfleisches und der Aortenintima gegeben.

Die für die Alkaptonurie so typische Ochronose kann freilich nach HEYMANN auch durch langjährigen Phenolgebrauch entstehen. Häufig ist die Tingierung der Ohrknorpel klinisch ein erster Hinweis. Die braunschwarzen Flecken auf den Skleren und graublauen und bräunlichen Tingierungen der Fingernägel sind besonders von UMBER geschildert worden. HEYMANN fand die Arthrosis deformans bei Alkaptonurie im Alter von 23—77 Jahren. Er schildert den Verlauf als besonders bösartig und progredient.

Die klassische Beschreibung von VIRCHOW läßt auch die toxischen Einflüsse der Hydrochinonessigsäure auf die Knorpelüberzüge der Gelenkflächen besonders deutlich hervortreten: „Die Synovialis befand sich in einem Zustand starker Vascularisation und Hyperämie und war mit knorpeligen Auswüchsen von zum Teil ungewöhnlicher Größe besetzt. Die Gelenkknorpel zeigten die Erscheinungen des sog. Malum senile — Arthrosis deformans — besonders am Knie, wo der Knorpel der Patella neben zottigen Wucherungen tiefe bis auf die Knochenflächendringende Substanzverluste wahrnehmen ließ. Außen, um mehrere Gelenke fanden sich allerhand osteophytische Bildungen.“ Die Giftwirkung der Homogentisinsäure ist wohl am ehesten im Sinne einer Allobiose gemäß der Definition HEUBNERS zu deuten; im allgemeinen heilen Wunden und Verletzungen wie auch Operationswunden besonders schlecht.

3. Beziehungen der Alkaptonurie zur Ketonurie und Beeinflussbarkeit der Alkaptonurie durch Acidose. Alkaptochromogene.

Bereits 1918 hat KATSCH darauf hingewiesen, daß bei einem Kind mit Homogentisinsäureausscheidung diese bei vorliegender Ketonurie ganz aus

dem Harn schwand. Hiermit ist zunächst mit Sicherheit erwiesen, daß auch der Alkaptonuriker nicht unter allen Umständen auf den Abbau des Tyrosins zur Hydrochinonessigsäure angewiesen ist, er kann offensichtlich unter bestimmten Verhältnissen den Abbau auch über die 3,4-Dioxyphenylelessigsäure oder das Hydrochinonalanin, freilich verzögert, vollziehen. Hieraus resultiert die Feststellung, daß der Grad der Alkaptonurie bei alkaptonurischen Kranken durchaus wechseln kann. In diesem Zusammenhang ist der von KATSCH gegebene Hinweis auf eine Krankenbeobachtung von besonderem Interesse, in welcher sich die Alkaptonurie bei einem Kinde im Laufe einiger Jahre verlor. Dieses Kind gehörte einer Alkaptonurikerfamilie an, bei welcher das Auftreten wohl sporadisch war und mehrere Geschwisterkinder betroffen gefunden wurden.

Nach einer Darlegung von MÖRNER tritt die Rotfärbung oder Rotbraunfärbung von Harnen mit Homogentisinsäuregehalt in Gegenwart von Luft-sauerstoff ein. Diese Alkaptochromreaktion wurde von KATSCH beim Zusatz verschiedener Mengen von Wasserstoffsuperoxyd dahin gehend definiert, daß kleine Zusätze von H_2O_2 Schwarzbraun- und Rotfärbung des Harnes auftreten lassen, während größere Mengen von H_2O_2 über Rotgelb- und Gelbfärbung völlige Entfärbung der Lösungen veranlassen, die sich dann als frei von Homogentisinsäure erweist.

Die *Alkaptochromogene* können sich aus der Hydrochinonessigsäure in ähnlicher Weise bilden, wie dies aus dem Dioxyphenylalanin möglich ist. Freilich ist die Dopaoxydase gegenüber dem Dioxyphenylalanin streng spezifisch und reagiert z. B. nicht mit Brenzkatechinderivaten oder Paraoxyphenyläthylamin bzw. mit Tyrosin. Jedoch wird nach THANNHAUSER und WEISS im melaninhaltigen Harn von Melanomkranken Brenzkatechin-essigsäure nachweisbar als deren Ursprungssubstanz Tyrossin und Phenylalanin in Betracht zu ziehen sind. Es ergibt sich hieraus die Möglichkeit, daß im Gewebe Fermente vorkommen, welche Eiweißspaltprodukte mit einem Phenylradikal in Brenzkatechinderivate umzuwandeln vermögen. Bei der Hydrochinonessigsäure bedarf es aber wohl nicht unbedingt eines Fermentes, um die Überführung in farbige Produkte zustande zu bringen. Überdies neigt das Hydrochinon an sich genau wie die Hydrochinonessigsäure in einfacher Lösung zur Färbung bei Luftzutritt, wobei an Färbungen neben schwarz, braun und rot schließlich rosa und strohgelb auftreten. Endlich wird von KATSCH darauf hingewiesen, daß die Tyrosinasen der Gewebe verschiedene Gewebstingierungen durch Einwirkung auf die Homogentisinsäure veranlassen. Die Affinität des Knorpels und des Bindegewebes zur Homogentisinsäure entspricht derjenigen der α -Phenole zu diesen Gebilden, wie sie auch bei Salicylsäure gegeben ist.

Daß die Färbung im Knorpel besonders deutlich zutage tritt, kann nach KATSCH darauf beruhen, daß in diesen außerordentlich schlecht durchbluteten Gebilden die Bleichung des Melanins nicht vollzogen wird. Neben der Affinität des Knorpel- und Bindegewebes wird von G. v. BERGMANN der geringe Gehalt des Knorpelgewebes an aromatischen Aminosäuren als ursächlich dafür bezeichnet, daß solche schwer verwendbaren Substanzen hier besonders liegenbleiben. Besonders wichtig ist weiter die Feststellung von KATSCH, daß Alkaptonuriker im Hunger und bei Kohlehydrat-Fettkost aromatische Aminosäuren abzubauen vermögen, ohne daß eine Homogentisinsäureausscheidung im Harn statt hätte. Bei dem von ihm untersuchten $3\frac{1}{2}$ -jährigen Kind war es besonders eindrucksvoll, daß die Ausscheidung von Homogentisinsäure und Aceton im Harn völlig entgegengesetzt verlaufende Kurvenbilder ergab. Abgesehen davon, daß hierdurch erwiesen wird, daß einmal der Abbau der Homogentisinsäure bis zu Aceton, Acetessigsäure oder β -Oxybuttersäure erfolgt, resultiert die wichtige Tatsache, daß die aromatischen Aminosäuren zweifellos eine ketogene Bedeutung besitzen. Entweder ist im Hunger die weitere Oxydation der Hydrochinonessigsäure doch zustande zu bringen oder es werden als Zwischenprodukte beim Abbau von Phenylalanin und Tyrosin 3,4-Dioxyphenylelessigsäure und Hydrochinonalanin gebildet. Wichtig ist weiter aus den Untersuchungsergebnissen von KATSCH die Tatsache, daß die Ausscheidung der Homogentisinsäure völlig

unabhängig von der N-Ausscheidung durch den Harn erfolgen kann. In weiteren Untersuchungen konnte KATSCH klären, daß entsprechend den Daten von EMBDEN, SALOMON und SCHMIDT, welche in der überlebenden Leber die Bildung von Homogentisinsäure aus Tyrosin und Phenylalanin nachgewiesen haben, aus aromatischen Aminosäuren eine Acetonbildung möglich ist. In der Phase der Ketonurie schwindet die Ausscheidung von Homogentisinsäure im Harn bis auf Minimalwerte. Anders als bei der Ketonurie wird die Ausscheidung von Homogentisinsäure durch den Harn durch Herabsetzen der dargereichten Eiweißquoten relativ zum Umsatz des Eiweißes erhalten. Freilich ist bei der Herabsetzung der Alkaptonurie durch Acidose der Grad der Acetonkörperelimination größer als er sich durch Abbau von Homogentisinsäure zu Ketonkörpern erklären würde. Daher dürften vielleicht auch andere Aminosäuren im Hunger als Acetonbildner auftreten können, wie man aus der Acetonentstehung aus Leucin bei der Leberdurchströmung vermuten kann.

Mit NÉMET zusammen hat KATSCH als *Alkaptochromogene* solche Substanzen im Harn bezeichnet, die sich nicht als Homogentisinsäure identifizieren lassen, die jedoch nach Verfütterung oder subcutaner Darreichung der Homogentisinsäure auftreten. Es dürfte sich um Abkömmlinge der Homogentisinsäure handeln. Wichtig ist die Tatsache, daß der Harn der Alkaptonuriker auch beim Gehalt an Alkaptochromogenen keine positive Diazoreaktion gibt, so daß die Herkunft der Diazokörper auf dem Umweg über die Alkaptonurie nicht geklärt werden kann.

Nach den Untersuchungen von KATSCH sind die Substanzen, welche eine positive Diazoreaktion geben, zwar auch imstande sich auf Alkalizusatz braun zu färben. Jedoch reduzieren sie Silberlösungen sehr langsam; überdies sind Homogentisinsäurelösungen nicht imstande mit Permanganat an sich in gefärbte Stoffe überzugehen, erst nach Alkalizusatz entsteht Grünfärbung, wogegen die Diazokörper ohne weiteres eine Reaktion mit Kaliumpermanganat liefern. Das Urochromogen muß nach allem verschieden sein vom Alkaptochromogen. Zum Nachweis der Homogentisinsäure im Harn ist unter KATSCH von SALOMON eine neue empfindliche Reaktion auf Homogentisinsäure 1926 ausgearbeitet worden: wird eine homogentisinsäurehaltige Lösung oder ihr Ätherauszug mit 0,5 ccm Phosphorwolframsäure und 2 ccm kalt gesättigter Boraxlösung versetzt, so tritt eine schöne blaue Färbung auf. Diese Reaktion ist empfindlich genug, um Konzentrationen von 0,14 mg-% noch sehr gut nachweisen zu können. Hierbei ist bereits eine durch Natronlauge gefällte Phosphorwolframlösung imstande, durch Rosafärbung zugesetzte Ätherextrakte von Homogentisinsäurelösungen bis zu Grenzkonzentrationen von 0,2 mg-% nachzuweisen.

Für die Frage, ob ein Fermentmangel Ursache der alkaptonurischen Stoffwechselstörung sei, ist 1926 von KATSCH die wichtige Antwort gegeben worden, daß sich im Serum Hemmungskörper vielleicht von Hormoncharakter finden, welche den Übergang z. B. der Homogentisinsäure in farbige Produkte hemmen. Mit Hilfe der Phosphorwolframsäurereaktion war übrigens bei Alkaptonurikern nicht immer Homogentisinsäure im Serum nachweisbar, jedenfalls nicht unmittelbar. Hingegen konnten KATSCH und METZ 1927 erstmalig den Nachweis führen, daß die Homogentisinsäure zu 1 mg-% im Serum einer Kranken mit Homogentisinsäureausscheidung sich fand. In diesem Zusammenhang wurden 1928 von KATSCH und MADER weiterhin Prüfungen angestellt, ob die Hydrochinonessigsäure auch im Liquor nachweisbar sei. Mit der empfindlichen colorimetrischen Nachweismethode durch Arsenphosphorwolframsäure (0,1 ccm unter Zufügung von 0,5 ccm gesättigter Boraxlösung, wie sie KATSCH und METZ angegeben haben, fanden sich Hydrochinonessigsäuregehalte im Liquor, die mit 0,1 mg-% an der unteren Grenze der Nachweisbarkeit lagen. Übrigens ist von KATSCH und METZ darauf hingewiesen worden, daß die Homogentisinsäure kein Produkt der Nieren ist.

1930 wurden unter KATSCH von HÜRTHLE die Beziehungen zwischen Acidose, Ketonurie und Alkaptonurie weiterhin untersucht. Nachdem bereits 1918 von KATSCH der Nachweis erbracht war, daß auch Alkaptonuriker bei Ketonämie

eine Endoxydation der Hydrochinonessigsäure zu vollziehen vermögen, hat HÜRTHLE auch bei einer erwachsenen Alkaptonurikerin ein Absinken der Homogentisinsäureausscheidung gefunden, sofern Kohlehydratkarenz durchgeführt wurde. Kohlehydratentzug löst die Bahnung der Wege des Abbaues von Phenylalanin und Tyrosin aus, die sonst auf der Homogentisinsäurestufe stehen bleiben. Durch wechselnde Schaffung einer acidotischen Stoffwechsellage, z. B. durch Ammoniumchlorid und durch einfachen Kohlehydratentzug wurde festgestellt: die Acidose ist nicht imstande, die Alkaptonurie herabzusetzen, sondern lediglich der Mangel an Kohlehydraten löst eine Minderung der Homogentisinsäureausscheidung aus. Die Notwendigkeit des Vorhandenseins von Kohlehydraten für den Abbauweg von Phenylalanin und Tyrosin über die Homogentisinsäure wird hierdurch eindeutig bewiesen und Analogien zum Fettsäureabbau werden aufgezeigt. Da kindliche Organismen bei Mangel an Kohlehydraten diese kaum aus Aminosäuren zu bilden vermögen, ist die Kohlehydratkarenz des Kindesalters imstande, die Alkaptonurie völlig zurückzudrängen. Der kindliche Organismus vermag bei Kohlehydratmangel weder Ketonkörper zu oxydieren noch Phenylalanin oder Tyrosin in das Abbaugleis zu leiten, für welches das Vorhandensein von Kohlehydraten erforderlich ist. Beim Erwachsenen ist die Kohlehydratkarenz durch das Vorhandensein glucoplastischer Aminosäure bis zu gewissem Grade kompensierbar, und es wird daher auch der Abbauweg zur Homogentisinsäure in dem Grade vollzogen werden können, in welchem Kohlehydrate zur Verfügung gestellt werden. Die Tatsache, daß die Homogentisinsäurebildung durch Kohlehydratmangel gehemmt wird, wird weiter dadurch bewiesen, daß Alkaptonuriker, welche im Stadium der Ketonämie frei von Homogentisinsäureausscheidung geworden waren, künstlich zugeführte Gaben von Homogentisinsäure von etwa 5 g quantitativ ausscheiden. Diese Feststellungen entsprechen denen von HACH. Diese Befunde werden durch die Untersuchungen von KATSCH über genuine und relative Alkaptonurie aus dem Jahre 1931 erweitert: es wurde festgestellt, daß der *Kohlehydrathunger bei Gesunden eine Abbauehemmung für Homogentisinsäure zur Folge hat; Alkaptonuriker erleiden durch Kohlehydrathunger eine Bildungshemmung für Homogentisinsäure.*

Hierbei wird eingehend dargelegt, daß die Alkaptonuriker im Kohlehydratmangelzustand nicht etwa die Fähigkeit erlangen, Homogentisinsäure zu verbrennen. Der Kohlehydrathunger zwingt wohl dazu, den Abbau von Phenylalanin und Tyrosin über 3,4-Dioxyphenylelessigsäure bzw. über Hydrochinonalanin zu lenken. Daher sind zugeführte Dosen von 5 g Homogentisinsäure während der Ketonämie von völliger Ausscheidung der Substanz gefolgt.

Belastung mit Homogentisinsäure. Weitere wichtige Versuche von KATSCH aus dem Jahre 1931 durch parenterale Darreichung von je 1 g Homogentisinsäure haben auch gezeigt, daß in bestimmten Stoffwechsellagen die Abbaumöglichkeit für Homogentisinsäure auch im normalen Organismus herabgesetzt ist. Dies liegt vor bei allen schweren Anämien, Lebererkrankungen und beim absoluten Hungerzustand. Im Hungerzustand, der bei einem Hungerkünstler bis über 7 Tage durchgeführt wurde, wurden orale Gaben von je 4 g Homogentisinsäure nicht dem Abbau zugeführt, sondern es entstand relative Alkaptonurie. Von besonderer Bedeutung sind weiter die Hinweise darauf, daß intravenöse Gaben von 0,5 g Homogentisinsäure bei Nichtalkaptonurikern nach KATSCH und METZ den Serumgehalt von Anfangswerten von 5—10 mg-% innerhalb von 40 Minuten wieder auf 0 sinken lassen; hierbei beträgt die Eliminationsquote durch den Harn nur 3—30%, während der Rest offensichtlich oxydiert wird. Die normale Abbaufähigkeit für Homogentisinsäure ist also recht groß. Für diese Untersuchungen hat KATSCH von HAHN und STENNER eine neue

Synthese der Hydrochinonessigsäure ausarbeiten lassen: hierbei wird Hydrochinon zunächst in den Monoallyläther übergeführt und anschließend der am Sauerstoff locker sitzende Allylrest durch Umlagerung an den Kern gebracht. Die anschließende Oxydation der Allylgruppe zur Karboxylgruppe lieferte reine Hydrochinonessigsäure vom Schmelzpunkt 146—147 Grad. Durch diese Methode gelang es, die Toxizität der Hydrochinonessigsäure zu prüfen. Es konnte von KATSCH und HÜRTHLE nachgewiesen werden, daß bei Kaninchen bis zu 0,3 g pro kg ohne nachweisbare Schäden vertragen werden. Darreichungen von täglich 8 g synthetischer Homogentisinsäure bei stoffwechselgesunden Patienten von 60 und 68 kg Gewicht führte lediglich zur Ausscheidung von Alkaptochromogenen. Die Darreichung bei einem Patienten mit Thyreotoxikose von 50 kg Gewicht führte bereits nach Gaben von 5 g Homogentisinsäure pro Tag zu relativer Alkaptonurie, wobei 0,32 g im Harn ausgeschieden wurden. Es liegt nahe, hierbei den Mechanismus des nicht vollständigen Abbaues in der Leberschädigung, wie sie bei Hyperthyreose vorliegt, zu erblicken. Selbst so große intravenöse Gaben bei Kaninchen, wie 0,3 g pro kg, ließen Blutdruck, Herzfrequenz und Atmung fast völlig intakt. Insbesondere traten keine Anzeichen von Säurevergiftung auf.

Erblichkeit. Für die allgemeine klinische Betrachtungsweise der Alkaptonurie ist das Vorkommen der Erkrankung als kongenitale familiäre Störung immerhin von Interesse. Sowohl bei den Kranken, die KATSCH, wie bei denen, die UMBER untersuchten, waren mehrere Geschwister befallen. Von Wichtigkeit sind die Untersuchungen von HOGBEN, WORELL und ZIEVE, welche in einer Anzahl von Alkaptonuriebeobachtungen die Eltern der Erkrankten blutsverwandt fanden.

Der Erbgang ist recessiv, so daß die Elternpaare relativ häufig gesund sein können. Eine Geschlechtsgebundenheit des recessiven Gens ist nicht nachweisbar, denn einmal können weibliche erkrankte Nachkommen von gesunden Eltern beobachtet werden, was dann unmöglich wäre; weiterhin würde die Geschlechtskoppelung der Eigenschaft den nicht geringen Prozentsatz von Verwandtenehen unter den Eltern nicht erklären.

Skeletbefunde und übrige Organbefunde. Die Skeletveränderungen bei der ochronotischen Alkaptonurie sind diagnostisch und therapeutisch von besonderem Interesse. In einer Krankenbeobachtung von EHRlich traten die Veränderungen zunächst am zweiten Lendenwirbel auf. Die Unterscheidung der Harnbefunde gegenüber dem Vorhandensein von Glucosurie ist dadurch leicht möglich, daß die Gärungsprobe im Harn angestellt wird und der Harn mit dem Polarimeter untersucht wird. Die Röntgenbefunde am Knie können den Charakter tabischer Arthropathie nachahmen: neben Verschmälerung des Gelenkspaltes bestehen Abschleifungen, Verdichtungen, Deformationen und Auffaserungen der knöchernen Gelenkenden. Auch herdförmige Aufhellungen im Knochen wurden beobachtet. Die Krankenbeobachtung von EHRlich ließ die Diagnose Alkaptonurie durch die bläuliche Verfärbung der Ohrknorpel und den braunen Flecken in den Skleren wahrscheinlich werden, während der Beweis durch die Harnuntersuchung geliefert wurde. Freilich ist es schon bei dieser Krankenbeobachtung nicht ausgeschlossen, daß gleichzeitig eine Lues vorhanden war, eine Tatsache, die in einer Darlegung von PEDONE von großem allgemeinem Interesse sein muß. Die Krankenbeobachtung von PEDONE ergab nämlich eine tertiäre Lues mit Lebercirrhose und Ascites bei Vorhandensein von luischer Aortitis, Nephrose und Milzsklerose. Das Fehlen von übrigen Organbefunden und die anatomisch im Vordergrund stehende Milz-Leber-Pankreassklerose luischer Genese erlaubt es vielleicht, den Abbau der Homogentisinsäure mit gewisser Wahrscheinlichkeit mit auf die Leber zu beziehen. Deutliche Gelenkbefunde

bestanden hier noch nicht. Eine Krankenbeobachtung von RUMMERT ließ erhebliche arthrotische Veränderungen im Bereich des Kniegelenkes neben Spangenbildung im Bereich der Wirbelsäulengelenke feststellen. Wichtig ist der Hinweis darauf, daß die Gelenkveränderungen bei der Alkaptonurie es nicht gestatten, die Diagnose allein aus dem Röntgenbild zu stellen. Bei kindlichen Alkaptonurikern sind Gelenksymptome nach den oben gegebenen Ausführungen im allgemeinen nicht zu beobachten, weil die Giftwirkung der arthrotropen Hydrochinonessigsäure auf die Gelenke eine gewisse Zeit beansprucht. Übrigens hat LORENZ in Untersuchungen an einem 12jährigen Knaben mit Alkaptonurie die Homogentisinsäureausscheidung nicht unbedingt als gegensätzlich zu der Elimination von Ketonkörpern verlaufend erblicken wollen, jedoch dürfte es gemäß den Hinweisen von KATSCH bei der Zurückdrängung der Homogentisinsäurebildung- und -ausscheidung beim Alkaptonuriker auf die Ketonämie wesentlich ankommen.

Wirkung von Phenylalanin und Phenylbrenztraubensäure. Die Pathogenese der Alkaptonurie wird im Hinblick auf die ursächlich maßgebenden aromatischen Aminosäuren dadurch weiter geklärt, daß PAPAGEORGE und LEVIS bei 16 von 17 Ratten durch 24tägige Fütterung mit einer Diät, die 6—12% l-Phenylalanin enthielt, Alkaptonurie hervorrufen konnten. Sie führten den Nachweis der ausgeschiedenen Homogentisinsäure durch Isolierung des bei 199—200 Grad schmelzenden Dibenzoyl-Homogentisinsäureamids durch. Demgegenüber konnten durch Fütterungsversuche mit Phenylbrenztraubensäure Ausscheidungen von Hydrochinonessigsäure nicht immer erzielt werden. Bedingung für das Auftreten von Hydrochinonessigsäureausscheidung nach Darreichung von Phenylalanin war eine Tagesdosis von mindestens 0,3 g pro 100 g Körpergewicht. Durch diese Daten wird belegt, daß fraglos Phenylalanin zunächst in Tyrosin überführt und dann abgebaut wird.

Ursächliche Rolle der Leber. Die Bedeutung der Leber bei der Alkaptonurie wird dadurch weiter in den Vordergrund gerückt, daß SCHIAPPOLI eine akute Cholangitis mit erheblicher Lebervergrößerung von einer Ausscheidung von Hydrochinonessigsäure gefolgt fand. Die ursächliche Bedeutung der Leber bei der Unfähigkeit Hydrochinonessigsäure abzubauen, wird bei dieser Krankenbeobachtung fast bewiesen, da nach Heilung der ascendierenden Cholangitis mit beginnender Hepatitis auch die Alkaptonurie völlig schwand. In ähnlicher Richtung liegen die Beobachtungen von SCHMIEDING sowie die Darlegungen von RUZICIC.

Folgen der Homogentisinsäureidiathese. Die Besonderheiten während des Abbaues von Phenylalanin und Tyrosin werden des weiteren dadurch verdeutlicht, daß die Heilung von Frakturen an Hunden meist sehr schlecht ist, sofern Homogentisinsäure nicht vollständig abgebaut wird und Alkaptonkrankheit besteht. Dies war auch in einem Fall von PAPAGEORGE, FRÖHLICH und LEVIS der Fall, wobei übrigens die Bedeutung des Phenylalanins für die Homogentisinsäurebildung nach Belastungsversuchen mit Phenylalanin eklatant zutage trat.

Beeinflussung der Alkaptonurie. Interessant sind die Hinweise von DIAZ und RODRIGUEZ-MINÒN, nach denen Kohlehydratfasten die Alkaptonurie zu steigern imstande war. Es darf angenommen werden, daß in diesem Einzelfalle die Abbauege von Phenylalanin und Tyrosin über 3,4-Dioxyphenylessigsäure und über Hydrochinonalanin blockiert waren, so daß die gesamte Menge der genannten aromatischen Aminosäuren während des Kohlehydratmangels zu Hydrochinonessigsäure anliefe. Die Darreichung von Ascorbinsäure bei Alkaptonurie in Dosen bis zu 2 g am Tag ist nach den Untersuchungen von SEALOCK, GALDSTON und STEELE ohne einen Einfluß auf die Alkaptonurie, was schon

danach wohl auch ohne weiteres zu erwarten ist, daß bei der Alkaptonurie gerade die Chinonisierung der Hydrochinonessigsäure sich als gestört erweist und Ascorbinsäure sogar gegensätzlich wirksam sein könnte. Freilich hat MOSONYI gewisse Wirkungen von Ascorbinsäureanreicherungen feststellen können und an eine verbesserte Oxydation der Homogentisinsäure durch die Ascorbinsäure gedacht.

Bechterew bei Alkaptonurie. MOSONYI hat besonders weiterhin auf das Vorhandensein von Dysurie und Schmerzen in der linken Lendengegend bei einem Fall von Alkaptonurie hingewiesen. Es ist hieran eine toxische Wirkung der Hydrochinonessigsäure vielleicht auch auf das linke Hüftgelenk zu denken und es darf nicht vernachlässigt werden, daß die Gelenkschädigungen nach DIAZ, PARRA und RODRIGUEZ-MINON im Bereich der Wirbelsäule bis zur Knochenatrophie mit Kalkarmut und Verschwinden der Zwischenwirbelsäule geführt hat.

Die zahlreichen Angaben über das besonders intensive und manchmal vornehmliche Befallensein der Wirbelsäule durch die alkaptonurische Osteoarthropathie werden durch eine Beobachtung von ROMBACH ergänzt, welcher klinisch bei Alkaptonurie das Bild eines Bechterew beobachtete. Wenn uns auch bisher keine Krankheitsfälle von Bechterew mit Alkaptonurie aufgefallen sind, sei doch wenigstens die Möglichkeit ventiliert, an Abbaustörungen der aromatischen Aminosäuren beim Bechterew zu denken, auch wenn diese ganz anders liegen werden als es bei der Alkaptonurie der Fall ist. In dieser Richtung sind weitere klinische und experimentelle Beobachtungen erforderlich.

Intermediäre Bildung von Phenylbrenztraubensäure. Wichtig sind die Daten von FÖLLING und KLOSS, die durch 0,33 g l-Phenylalanin pro 100 g bei Ratten bereits in den ersten 24 Stunden Phenylbrenztraubensäureausscheidung erzielen konnten. Homogentisinsäure wurde dann nachgewiesen, wenn das Phenylalanin vom Linkstyp in der äquivalenten Menge Natronlauge gelöst war. Für die Frage der Gelenkerkrankungen im allgemeinen würde sich die Konsequenz ergeben, daß aromatische Aminosäuren die Krankheit zumindest nicht bessern dürften. Der Abbauweg des Phenylalanins über die Phenylbrenztraubensäure wird durch diese Untersuchungen neuerlich bewiesen. Im ganzen dürfte es noch wenig untersucht sein, ob und welche Stoffwechselforgänge bei degenerativen Gelenkerkrankungen überhaupt im Aminosäurehaushalt und speziell beim Abbau der aromatischen Aminosäuren bestehen könnten. Von Bedeutung ist die Beobachtung von LANYAR, nach welcher das Bestehen einer Schwangerschaft die Homogentisinsäureausscheidung nicht beeinflusste.

Die Wirkung der Hormone auf die Alkaptonurie wird ebenfalls weiter zu prüfen sein.

4. Behandlung der Alkaptonurie.

Eine gewisse Möglichkeit, die toxische Homogentisinsäurebildung mit den deletären Konsequenzen für die Gelenke zu beeinflussen, ist darin zu erblicken, daß man Darreichungen von Eiereiweiß als Eiweißträger in den Vordergrund stellt, da aus 100 Ovalbumin nur 3,2—3,7 g Homogentisinsäure entstehen. Ätiologisch wäre weiter Begünstigung der Oxydationsfähigkeit von Phenylalanin und Tyrosin durch die Codehydrase I nicht ausgeschlossen. Es könnte also zweckmäßig sein, Nicotinsäureamid therapeutisch zu verabfolgen. Freilich ist es bei Hunden, die laufend täglich 2 g Homogentisinsäure injiziert bekommen, nicht mit Sicherheit möglich, durch intramuskuläre Gaben in Dosen bis zu 1 g pro 10 kg die Ausscheidung von Homogentisinsäure herabzusetzen, was jedoch nicht unbedingt über die Abbaumöglichkeit von Phenylalanin und Tyrosin etwas auszusagen braucht. Ob es möglich sein wird, an Tieren die Alkaptonurie, die sich nach langdauernden Gaben von l-Phenylalanin und l-Tyrosin einstellt,

zu vermindern, läßt sich nach bisherigen Untersuchungen, die wir seinerzeit begonnen haben, noch nicht endgültig beantworten. Da es auch nicht ausgeschlossen ist, daß die Cocarboxylase durch CO_2 -Abspaltung den Abbau der Hydrochinonessigsäure, die intermediär bei der Alkaptonurie entsteht, beschleunigen kann, könnte auch eine Darreichung von Aneurin und Aneurinphosphorsäure zweckmäßig sein. Hierher gehört auch die Darreichung von Laktoflavinphosphorsäure, durch die der Gehalt der Leber an Flavinenzym vermehrt werden könnte. In diesen Darlegungen kann man jedoch vorerst lediglich Anregungen erblicken.

Die Beobachtung des Auftretens von Alkaptonurie bei Cholangitis mit Lebervergrößerung und völliger Ausheilung von Stoffwechselstörung mit Abklingen der Leberaffektion, welche SCHIAPOLI dargelegt hat, ließ daran denken, daß der Abbau von Phenylalanin und Tyrosin und die weitere Oxydation in Hydrochinonessigsäure auch in der Leber erfolgt, und daß in der Leber enthaltene Enzymsysteme diesen Vorgang zu begünstigen vermögen. KLEIN und BLOCK konnten feststellen, daß Leberextrakte bei Alkaptonurikern die Ausscheidung von Homogentisinsäure tatsächlich völlig zu beseitigen vermögen, so daß auch bei Zusatz von Kalilauge keine Homogentisinsäure mehr nachweisbar war. Bei quantitativer Homogentisinsäurebestimmung zeigte sich, daß unter der Einwirkung der Leberextraktgaben die Ausscheidung von Homogentisinsäure mindestens auf den 8. bis 10. Teil herabgesetzt wurde. Auch orale Darreichungen von Leberpräparaten waren imstande, die Konzentration und Ausscheidung der Homogentisinsäure durch den Harn herabzusetzen. Die Bedeutung von Enzymsystemen in der Leber, die bis zu gewissem Grade in den Leberextrakten enthalten sind, wird dadurch eher unterbaut, daß Injektionen von Serum und Blut gesunder Menschen die Ausscheidung von Homogentisinsäure beim Alkaptonuriker manchmal eher steigern; es scheint also, daß homogentisinsäureabbauende Enzyme im Blut nicht in besonders wirksamer Konzentration enthalten sind.

Die Bedeutung der Leberextrakte legt uns die Notwendigkeit einer Beeinflussung der Leber als eines mit wirksamen Organs beim Abbau von Phenylalanin und Tyrosin, und zwar seine Fähigkeit, den Stillstand auf der Hydrochinonessigsäurestufe zu verhindern, nahe, so daß Maßnahmen zur Verbesserung der Leberfunktion in jedem Fall zweckmäßig sein dürften, wenn man die Alkaptonurie beeinflussen will. Hiergegen spricht übrigens keineswegs, daß die Hungerketonämie die Alkaptonurie zurückdrängt, denn nach eigenen Untersuchungen ist die Brenztraubensäure in der Lage, die Durchblutung der Arteria hepatica und der Vena portae beträchtlich und langfristig zu steigern. Das gleiche gilt übrigens für Acetessigsäure. Der Effekt auf die Leberdurchblutung mag sich addieren zum erfreulichen Grad der Rückdrängung des Abbaues der aromatischen Aminosäuren, welcher zu Ketonkörpern führt. Über die Beeinflussungsmöglichkeiten der Leberdurchblutung seien einige weitere Bemerkungen erlaubt: Von Hormonwirkungen ist es von Bedeutung, daß die Durchblutung der Leber durch 0,5 mg pro Kilogramm Desoxycorticosterondinatriumphosphat sowohl von der Arteria hepatica wie von der Vena portae her erhöht werden kann. Hingegen haben die weiblichen und männlichen Prägungstoffe keine durchblutungsmehrende hepatotrope Wirkung, auch nicht in größten Dosenbereichen. Dies gilt in gleicher Weise für gonadotropes und thyreotropes Hypophysenvorderlappenhormon in Dosen bis zu 50 R.E. pro Kilogramm beim Hund. Von Tätigkeitsstoffen haben wir Dosen bis zu 0,5 g Natrium lacticum pro Kilogramm von sehr erheblicher Steigerung der arteriellen und portogenen Leberdurchblutung gefolgt gefunden. Das gleiche gilt für 0,5 g Decholin pro Kilogramm, wie schon SCHWIEGK nachgewiesen hat. Auch 0,1 mg Adenosintri-phosphorsäure pro Kilogramm steigern die Durchblutung der Leber von beiden zuführenden Gefäßen her, während Acetylcholin in Gaben von 0,5 γ pro Kilogramm und Prostigmin in Gaben von 25 γ pro Kilogramm am Hund die Leberdurchblutung nicht sicher beeinflußt. Bei der Darreichung von Harnstoff fanden wir nach 25 mg pro Kilogramm Anstiege der Leberdurchblutung vornehmlich von der Vena portae her, während Leberextraktgaben in allen Dosenbereichen sowohl die Durchblutung der Vena portae, wie die der Vena hepatica bis zu 20% über den Ausgangswert erhöhten. Phosphoglycerinsäure übte in Gaben von 5 mg pro Kilogramm keine sicheren Wirkungen aus. Von den Vitaminen waren Dosen von 5 mg Aneurin,

1 mg Lactoflavin, 15 mg Nicotinsäureamid und 5 mg Ascorbinsäure, jeweils pro Kilogramm für die Leberdurchblutung ohne Belang. Es darf betont werden, daß auch Injektionen von Crataegusextrakten die Leberdurchblutung zu steigern vermögen. Wichtig kann die Möglichkeit sein, durch 0,5 mg Metasimpatol pro Kilogramm die Durchblutung der Vena portae um 8% und die der Arteria hepatica um 38% des Ausgangswertes zu steigern.

Zweckmäßig dürften für eine ursächliche Behandlung oder Beeinflussung der Leberfunktion Harnstoffgaben deshalb sein, weil sie eine Löslichkeitsverbesserung auch der aromatischen Aminosäuren erwirken. Rindenextraktgaben erhöhen den Glykogengehalt der Leber und wirken entsprechend den klinischen Beobachtungen von EPPINGER und nach gemeinsamen Untersuchungen mit EL. FRANCK hemmend auf entzündliche Leberaffektionen verschiedener Pathogenese. Als ätiologisch ist die Applikation von Aneurin, Nicotinsäureamid und Lactoflavin deshalb vielleicht zu versuchen, weil alle drei Körper die Oxydation der aromatischen Aminosäuren begünstigen können.

Da Störungen der Nierentätigkeit weder ursächlich noch als Folge der Alkaptonurie eine besondere Bedeutung haben, ist es nur vielleicht zweckmäßig für die Beeinflussbarkeit von degenerativen Nierenschädigungen wie wir sie experimentell nach Hydrochinon beobachten konnten, darauf hinzuweisen, daß i.v.-Applikationen von 1 g pro Kilogramm Dextrose, 0,5 g pro Kilogramm Harnstoff und 0,1 g pro Kilogramm Magnesiumsulfat zweckmäßiger sind als Applikationen von Quecksilberdiureticis, wie wir in zahlreichen Modellversuchen gezeigt haben.

Allgemein mag es für therapeutische Maßnahmen von Belang sein, daß Dioxy-Benzole, also auch Hydrochinonessigsäure zumindest funktionelle Leber- und Nierenschäden veranlassen können. Für die Schädigung beider Organe ist die Darreichung der Tätigkeitsstoffe Phosphoglycerinsäure, Brenztraubensäure, Natrium lacticum, sowie der Adenosintriphosphorsäure in den genannten Dosen besonders wertvoll, wie wir bei der Untersuchung der Durchblutung der geschädigten Leber und Niere beim Fortschwelen von Organerkrankungen beachtet haben. Diese Hinweise auf die Beeinflussungsmöglichkeit der Leber- und Nierendurchblutung wurden gegeben, weil solche Maßnahmen vielleicht bei genauerer Kenntnis die Behandlung von Störungen im Aminosäurehaushalt im allgemeinen Sinne einmal erleichtern können.

Ätiologisch kann es zweckmäßig sein, Adrenalinkörper und Adrenalin selbst zu verabfolgen, da das hieraus entstehende Adrenochrom einen besonders intensiv wirksamen Oxydationskatalysator darstellt. Dies sei erwähnt, weil therapeutisch Effektoren der Enzymwirkung und Enzyme selbst gerade bei Stoffwechselerkrankungen der genannten Art einst von besonderem Wert sein werden. Das Stehenbleiben des Abbaues von Phenylalanin und Tyrosin auf der Hydrochinonessigsäurestufe ist schon deshalb keine zu vernachlässigende Störung beim Abbau der aromatischen Aminosäuren, weil der Tyrosinstoffwechsel bei der Tyrosinosis auf der früheren Stufe der p-Oxyphenylbrenztraubensäure bereits gehemmt ist. Lediglich durch weitere Studien der wirksamen Enzymsysteme wird man bei der Behandlung der Abbaustörungen der Aminosäuren im Organismus Fortschritte erzielen können, und es sei nicht ausgeschlossen, daß bei degenerativen Gelenkerkrankungen Besonderheiten im Haushalt der aromatischen Aminosäuren in Betracht zu ziehen sein werden.

Die Pigmentstoffwechselstörungen sollten sich durch sehr große Gaben bis zu 5 g Ascorbinsäure am Tag zurückdrängen lassen, wie denn auch durch Redoxkatalysatoren, wie Hydrochinon völlige Depigmentierung von Katzen seinerzeit von HEINZ OETTEL beobachtet werden konnte.

Beeinflussungsmöglichkeiten der Arthrosis deformans bei Alkaptonurie sind freilich nach dem jetzigen Stand lediglich durch physikalische Maßnahmen gegeben. Hierbei soll es nicht unberücksichtigt bleiben, daß die Darreichung von Schwefel auch z. B. in Form von Detoxininjektionen manchmal gute Erfolge hat, wobei es nicht unmöglich erscheint, daß in Gegenwart von Schwefel die Abbaumöglichkeit der aromatischen Aminosäuren begünstigt sein könnte.

Literatur.

Alkaptonurie.

- ABDERHALDEN u. BLOCH: Untersuchungen über den Eiweißstoffwechsel, ausgeführt an einer Alk. Hoppe-Seylers Z. **53**, 464 (1907). — ABDERHALDEN, BLOCH u. RONA: Abbau einiger Dipeptide des Tyrosins und Phenylalanins bei einem Fall von Alk. Hoppe-Seylers Z. **52**, 435 (1907). — ABDERHALDEN u. GUGGENHEIM: Über die Wirkung der Tyrosinase. (1) Hoppe-Seylers Z. **54**, 331 (1908). — (2) Hoppe-Seylers Z. **57**, 329 (1908).
- BAUMANN: Über Bestimmung der Homogentisinsäure im Alk.-Harn. Hoppe-Seylers Z. **16**, 268 (1892). — BERNHEIM, F. and L. C. BERNHEIM: J. biol.Chem. (Am.) **107**, 275 (1934). — BOEDEKER: (1) Über die Alkaptonurie. Z. rat. Med. **7**, 130 (1859). — Liebigs Ann. **117**, 98 (1861). — BOURQUELOT et BERTRAND: C.r. Soc. Biol **47**, 582 (1895).
- DAKIN: The chemical nature of alc. J. biol. Chem. (Am.) **9**, 151 (1911).
- EHRlich: Ein Fall von ochronotischer Alkaptonurie mit erheblichen Skelettveränderungen. Röntgenprax. **4**, 865—870 (1932). — EMBDEN: Beitrag zur Kenntnis der Alkaptonurie. (1) Hoppe-Seylers Z. **17**, 182 (1893). — (2) Hoppe-Seylers Z. **18**, 304 (1893). — EMBDEN u. SCHMITZ: Über synthetische Bildung von Aminosäuren in der Leber. Biochem. Z. **29**, 423 (1910). — EMBDEN, G.: (1) Beitr. chem. Physiol u. Path. **8**, 129 (1906). — (2) Beitr. chem. Physiol. u. Path. **11**, 323 (1908).
- FALTA: (1) Die Alkaptonurie. Biochem. Z. **3**, 173 (1904). — (2) Eiweißstoffwechsel bei der Alkaptonurie. Habil.schr. Hamburg 1904. — FALTA u. LANGSTEIN: Zur Entstehung der Homogentisinsäure aus Phenylalanin. Biochem. Z. **37**, 513 (1903). — FELIX u. Mitarbeiter: (1) Hoppe-Seylers Z. **247**, 141 (1937). — (2) Hoppe-Seylers Z. **266**, 239 (1940). — (3) Hoppe-Seylers Z. **268**, 257 (1941). — FELIX u. TESKE: Hoppe-Seylers Z. **267**, 173 (1941). — FÖLLING, ASBJÖRN u. KARL CLOSS: Über experimentelle Alkaptonurie. Hoppe-Seylers Z. **254**, 256, 257 (1938). — FRIEDMANN, E.: Zur Theorie der Homogentisinsäurebildung. Beitr. chem. Physiol. u. Path. **11**, 304 (1908). — FROMHERZ: Über Alkaptonurie. Inaug.-Diss. Freiburg 1908. — FROMHERZ u. HERMANN: Über den Abbau des m-Methylphenylalanins im Organismus. Hoppe-Seylers Z. **89**, 101 (1914).
- GARROD, A. E.: About alc. (1) Lancet **1901 II**, 1484. — (2) Lancet **1902 II**, 1616. — GEBHARDT: Ein Fall von Alkaptonurie bei einem Tuberkulösen. Virchows Arch. **1913**, 312.
- GROSS u. ALLARD: Untersuchungen über Alkaptonurie. Z. klin. Med. **64**, 359 (1907). — GRUTTERNIK: Über Alkaptonurie. Pharmaceut. Wbl. (Nd.) **45**, 1172 (1908).
- HEYMANN, R.: Ein Beitrag zur Kenntnis der Ochrose. Inaug.-Diss. Gießen 1913. — HIRSCH, C.: Ein Fall von Alkaptonurie. Berl. klin. Wschr. **1897 I**, 866. — HOGBEN, LANCELOT, R. L. WORELL and I. ZIEVE: Die erbwissenschaftliche Grundlage der Alkaptonurie. (1) Dep. Soc. Biol. Univ. London. — (2) Proc. roy. Soc. Edinburgh **52**, 264 bis 295 (1932). —
- JIMÉNEZ DIAZ, C. J. PARRA y RODRIGUEZ-MINON: Beobachtung eines neuen Falles von Alkaptonurie mit Ochrose-Rheumatismus. Rev. Clin. españ. **2**, 267—269 (1941).
- KATSCH: Alkapton und Azeton. (1) Dtsch. Arch. klin. Med. **127**, 210 (1918). — (2) Dtsch. Arch. klin. Med. **134**, 59 (1920). — (3) Z. klin. Med. **119**, 1 (1931). — KATSCH u. NÉMET: Über Alkapt.-Chromogene. Biochem. Z. **120**, 212 (1921). — KLEIN, O. u. K. BLOCK: Beseitigung der Alkaptonurie durch parenterale Zufuhr von Leberextrakten. Klin. Wschr. **1936 II**, 1864. — KLEINSCHMIDT: Über einen Fall von endogener Ochrose. Frankf. Z. Path. **28**, 73 (1922). — KNOOP: Über den physiologischen Abbau der Säuren und die Synthese einer Aminosäure im Tierkörper. Hoppe-Seylers Z. **67**, 489 (1910). — KOSTER: Ein Fall von Alkaptonurie und Ochrose. Dtsch. med. Wschr. **1922 I**, 803. — KUBOWITZ: (1) Biochem. Z. **292**, 221 (1937). — (2) Biochem. Z. **296**, 443 (1938). — (3) Biochem. Z. **299**, 32 (1938).
- LANGSTEIN: Zum Chemismus der Ochrose. Berl. klin. Wschr. **1906 I**, 596. — LANGSTEIN u. MEYER: Beitrag zur Kenntnis der Alkaptonurie. Dtsch. Arch. klin. Med. **78**, 161 (1903). — LANYAR, FRANZ: (1) Über experimentelle Alkaptonurie bei der weißen Maus. Hoppe-Seylers Z. **275**, 225—231 (1942). — (2) Alkaptonurie und Schwangerschaft. Med. chem. Inst. Graz. Hoppe-Seylers Z. **273**, 283, 284 (1942). — (3) Über den Abbau der d- und l-Form des Phenylalanins und der d- und l-Form des Tyrosins durch den Alkaptonuriker. Hoppe-Seylers Z. **275**, 217—224 (1942). — LICHTWITZ: Klinische Chemie. Berlin 1918. — LORENZ, E.: Alkaptonurie im Kindesalter. Ein Beitrag zum Studium der alkaptonurischen Stoffwechselstörung. Klin. Wschr. **1937 II**, 1463—1466.
- MEDES: Biochem. J. (Brit.) **26**, 917 (1932). — MEYER, E.: Über Alkaptonurie. Dtsch. Arch. klin. Med. **70**, 443 (1901). — MITTELBACH: Beitrag zur Kenntnis der Alkaptonurie. Dtsch. Arch. klin. Med. **71**, 50 (1901). — MÖRNER, C. Th.: Zur Chemie des Alkaptonharns. Hoppe-Seylers Z. **69**, 329 (1911). — MORACZEWSKI: Ein Fall von Alkaptonurie. Zbl. inn. Med. **17**, 177 (1896). — MOSONYI, LADISLAS: A propos de l'alcaptonurie et de son traitement. Presse méd. **1939**, 708, 709. — MOTEJKA: Über Alkaptonurie. Čas. Lék. česk. **53**, 1417 (1913).

NEUBAUER, A.: Über den Abbau der Aminosäuren im gesunden und kranken Organismus. Dtsch. Arch. klin. Med. **95**, 211 (1909). — NEUBAUER u. FALTA: Über das Schicksal einiger aromat. Säuren bei der Alkaptonurie. Hoppe-Seylers Z. **42**, 81 (1904). — NEUBAUER, O.: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie. Berlin 1928.

OSTER: Ochronosis. Lancet **1904 I**, 10. — OETTEL, HANSJÜRGEN: Unveröffentl. Versuche.

PAPAGEORGE, EVANGELINE and HOWARD B. LEWIS: Comparative studies of the metabolism of the amino acids. VII. Experimental alcaptonuria in the white rat. J. biol. Chem. (Am.) **123**, 211—220 (1938). — PAPAGEORGE, EVANGELINE, T. M. MOSES, FRÖHLICH and HOWARD B. LEWIS: Excretion of homogentisic acid after oral administration of phenylamine to alkaptonuria subjects. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **38**, 742—745 (1938). — PEACOCK, C. SILBER and KATHRYN KNOWLTON: Alkaptonuria. Amer. J. Dis. Childr. **56**, 100—102 (1938). — PEDONE, EDOARDO: Über einen Fall von Alkaptonurie, anatomisch-klinische Betrachtungen. Osp. Bergamo **4**, 175—182 (1935). — PICK: L., Über die Ochronose. Berl. klin. Wschr. **1906 I**, 478, 508, 556, 591. — PINCUSOHN: Alkaptonurie. Erg. inn. Med. **8**, 454 (1912).

ROMBACH, K. A.: Homogentisinsäure im Stoffwechsel (Alkaptonurie). Ndl. Tsch. Geneesk. **1941**, 2961, 2962. — RUMMERT, OTTO: Alkaptonurie im Röntgenbild. Ftschr. Röntgenstr. **52**, 497—502 (1935). — RUZICIC, U. S.: Alkaptonurie bei einem Säugling. Mschr. Kinderhk. **73**, 195, 196 (1938).

SCHIAPPOLI, FRANCO: L'alcaptonuria transitoria (Contributo clinico). Riforma med. **1938**, 331—337. — SCHMEDING, EDELGARD: Stoffwechseluntersuchungen bei kindlicher Alkaptonurie. Mschr. Kinderhk. **73**, 216—227 (1938). — SEALOCK, ROBERT RIDGELY, MORTON GALDSTON and MURRAY STEELE: Administration of ascorbic acid to an alkaptonuric patient. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **44**, 580—583 (1940). — SÖDERBERGH: Über Ostitis deform. ochronotica. Neur. Zbl. **32**, 1362 (1913).

TOENNIESSEN: Über die Vererbung der Alkaptonurie. Z. Abstamm. lehre **29**, 26 (1922).

UMBER: Lehrbuch der Ernährung und der Stoffwechselkrankheiten. Berlin 1909 — UMBER u. BÜRGER: Zur Klinik intermediärer Stoffwechselstörung. Dtsch. med. Wschr. **1913 II**, 2377.

VIRCHOW, R.: Fall von allgemeiner Ochronose. Virchows Arch. **37**, 212 (1866).

Cystinurie.

ABDERHALDEN: Familiäre Cystin-Diathese. Hoppe-Seylers Z. **38**, 557 (1903). — ABDERHALDEN u. SCHTTENHELM: Ausscheidung von Leuzin und Tyrosin in einem Fall von Cystinurie. Hoppe-Seylers Z. **45**, 468 (1905). — ACKERMANN: Über Cystinurie. Phys. med. Ges. Würzburg **2**, 25 (1913). — ACKERMANN u. KUTSCHER: Über das Vorkommen von Lysin im Harn bei Cystinurie. Z. Biol. **57**, 355 (1911).

BERGMANN, G. von: Die Überführung von Cystin in Taurin. Beitr. chem. Physiol. u. Path. **4**, 192 (1904). — BLUM, L.: Über das Schicksal der Cystinurie im Tierkörper. Beitr. chem. Physiol. u. Path. **5**, 1 (1904). — BRIEGER u. STADTHAGEN: Über Cystinurie. Berl. klin. Wschr. **1889 I**, 345.

COHN: J., Über familiäre Cystinurie. Berl. klin. Wschr. **1899**.

EBSTEIN, W.: Ein paar neue Fälle von Cystinurie. Dtsch. Arch. klin. Med. **23**, 138 (1878). — EMBDEN: Über den Nachweis von Cystin und Cystein unter den Spaltungsprodukten der Eiweißkörper. Hoppe-Seylers Z. **32**, 94 (1901).

FISCHER, E. u. SUZUKI: Zur Kenntnis der Cystinurie. Hoppe-Seylers Z. **45**, 405 (1905). FRIEDMANN, E.: Über die Konstitution des Cystins. Beitr. chem. Physiol. u. Path. **1903**, 31.

GARROD u. HURTLEY: Über Cystinurie. J. Physiol. (Brit.) **34**, 217 (1906).

JACOBY u. G. KLEMPERER: Zur Behandlung der Cystinurie. Ther. Gegenw. **1914**, 101.

LEWIS and MCGINTY: Der Schwefelstoffwechsel. V. J. biol. Chem. (Am.) **53**, 349 (1922). — LICHTWITZ: Klinische Chemie. Berlin 1918. — LÖWY, A. u. NEUBERG: Über Cystinurie. Hoppe-Seylers Z. **44**, 472 (1905).

MÖRNER, K. A. H.: Cystin, ein Spaltprodukt der Eiweißsubstanz. (1) Hoppe-Seylers Z. **18**, 602 (1899). — (2) **34**, 207 (1901). — (3) **42**, 349 (1904). — MOREIGNE: Etude sur la cystinurie. Arch. Méd. **11**, 254 (1899).

NEUBERG: Über Cystinurie. Hoppe-Seylers Z. **44**, 472 (1905).

ROSENFELD, G.: Cystinurie. Erg. Physiol. **18**, 118 (1920).

SIMON, F. CH.: Über Fütterungsversuche mit Monoaminosäuren bei Cystinurie. Hoppe-Seylers Z. **45**, 357 (1905). — SIMON, F. CH. u. CAMPBELL: Über Fütterungsversuche mit Cholsäure bei Cystinurie. Beitr. chem. Physiol. u. Path. **5**, 401 (1904).

UDRANSKY u. BAUMANN: Vorkommen von Diaminen bei Cystinurie. (1) Hoppe-Seylers Z. **13**, 564 (1889). — (2) Hoppe-Seylers Z. **15**, 77 (1891). — UMBER: Cystinurie. In KRAUSBRUGGSCH, Spezielle Pathologie und Therapie, Bd. 1. 1919.

WOLF and SHAFFER: Eiweißstoffwechsel bei Cystinurie. J. biol. Chem. (Am.) **4**, 439 (1908). — WOLLASTON: Philos. Trans. roy. Soc. Lond. **1810**, 227.

Cystin und Methionin.

- ABDERHALDEN: Hoppe-Seylers Z. **38**, 557 (1903). — ABDERHALDEN, E.: Hoppe-Seylers Z. **201**, 267 (1931). — ANCHERSEN: Cystinurie und Cystinsteine. Nord. med. (Schwed.) **1941**, 597—599. — ANDREWS and RANDALL: (1) Metabolism of methionine in a case of cystinuria. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **32**, 455, 456 (1934). — (2) Sulfur metabolism in cystinuria. J. clin. Invest. (Am.) **14**, 517—524 (1935).
- BASK and BASU: Indian J. med. Res. **24**, 1117 (1937). — BENNET: Biochem. J. (Brit.) **31**, 962 (1937). — v. BERGMANN: Beitr. chem. Physiol. u. Path. **4**, 192 (1903). — BERNHEIM, F. and M. BERNHEIM: J. biol. Chem. (Am.) **127**, 695 (1939). — BRAND and CAHILL: Further studies on metabolism of sulfur compounds in cystinuria. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **31**, 1247 (1934). — BRAND, CAHILL and BLOCK: Cystinuria. IV. The metabolism of homocysteine and homocystin. J. biol. Chem. (Am.) **110**, 399—410 (1935). — BRAND, CAHILL and KASSELL: Cystinuria. VIII. The metabolism of crystalline egg Albumin. J. biol. Chem. (Am.) **125**, 415—422 (1938). — BRAND, BLOCK and CAHILL: (1) J. biol. Chem. (Am.) **119**, 681 (1937). — (2) Cystinuria. VI. The metabolism of the hydroxa analogue of-methionine. J. biol. Chem. (Am.) **119**, 681—687 (1937). — BRAND, BLOCK, KASSELL and CAHILL: Cystinuria. V. The metabolism of casein and Lactalbumin. J. biol. Chem. (Am.) **119**, 669—680 (1937). — BRAND, CAHILL and BLOCK: J. biol. Chem. (Am.) **110**, 399 (1935). — BRAND, ERWIN, CAHILL and MEYER: Stoffwechsel verschiedener Schwefelverbindungen bei Cystinurie. Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. (Am.) **31**, 348, 349 (1933).
- CREVELD, S. and GRUNBAUM: Renal rickets and Cystinuria. Acta paediatr. (Schwd.) **29**, 183—210 (1942).
- DEYER and DU VIGNEAUD: J. biol. Chem. (Am.) **108**, 73 (1934). — DU VIGNEAUD, CRAFT and LORING: J. biol. Chem. (Am.) **104**, 81 (1934). — DU VIGNEAUD, CHANDLER, COHN and BROWN: J. biol. Chem. (Am.) **134**, 787 (1940). — DU VIGNEAUD, DEYER and HARMON: J. biol. Chem. (Am.) **101**, 71 (1933). — DU VIGNEAUD, DORFMAN and LORING: J. biol. Chem. (Am.) **98**, 577 (1932). — DU VIGNEAUD, LORING and CRAFT: J. biol. Chem. (Am.) **105**, 481 (1935).
- EWELL, GEORGE H.: Cystinnephrolithiasis. J. amer. med. Assoc. **99**, 2160—2166 (1932).
- FRANKENTHAL: Über Cystinurie und Cystinsteine. Arch. klin. Chir. **187**, 414—424 (1936). — FROMAGEOT: (1) C. r. Acad. Sci. **209**, 1019 (1939). — (2) Encymologia (Haag) **9**, 198 (1940).
- GREEN, MORRIS, CAHILL and BRAND: Canine cystinuria. II. Analysis of cystine calculi and sulfur distribution in the urin. J. biol. Chem. (Am.) **114**, 91—94 (1936).
- HESS, W. C. and SULIVAN: J. biol. Chem. (Am.) **140**, 60 (1941). — HICKMANS and SMALLWOOD: A study of cystinuria in two sisters Biochem. J. (Brit.) **29**, 357—370 (1935). — HOPPE-SEYLER, F. A.: Lysinausscheidung im Harn bei Cystinurie. Hoppe-Seylers Z. **214**, 267—270 (1933).
- JACKSON and BLOCK: (1) J. biol. Chem. (Am.) **98**, 465 (1932). — (2) Proc. Soc. exper. Biol. Med. (Am.) **30**, 587 (1933). — JONES and DU VIGNEAUD: J. biol. Chem. (Am.) **120**, 11 (1937).
- KAPFHAMMER: Hoppe-Seylers Z. **116**, 302 (1921). — KASSELL, CAHILL and BRAND: Cystinuria. IX. The metabolism of lactalbumin and of reduced lactalbumin. J. biol. Chem. (Am.) **125**, 423—433 (1938). — KRETSCHMER: Cystinuria and Cystinsteine. Further observation of this condition with a report of three new cases. J. Ur. (Am.) **30**, 403—420 (1933).
- LEWIS, HOWARD B.: Das Auftreten von Cystinurie bei gesunden jungen Männern und Frauen. Ant. int. Med. **6**, 183—192 (1932). — LEWIS, H. B. and FRAYSER: J. biol. Chem. (Am.) **110**, 23 (1935). — LEWIS, H. B. and M. C. GINTY: J. biol. Chem. (Am.) **53**, 349 (1922). — LOEWY u. NEUBERG: Hoppe-Seylers Z. **43**, 338 (1904).
- MEDES: (1) Biochem. J. (Brit.) **31**, 1330 (1937). — (2) Biochem. J. (Brit.) **33**, 1559 (1939). — MELVIN and ANDREWS: Nephrolithiasis and cystine excretion in cystinuria. J. Ur. (Am.) **655**—665 (1937). — MEYER, ERNST: Über Cystinurie. Quantitative Untersuchung über die Tagesausscheidung im Urin. Z. klin. Med. **126**, 119—126 (1933). — MITCHELL: J. biol. Chem. (Am.) **111**, 699 (1935).
- OSBORN and MENDEL: J. biol. Chem. (Am.) **30**, 251 (1915). — OETTEL, HANSJÜRGEN: Die Cystinwirkungen (unveröffentlicht).
- PIRIE: Biochem. J. (Brit.) **28**, 305 (1934).
- RENANDER: In Schweden röntgenuntersuchte Fälle von Cystinurie mit Konkrementbildung. Eine Untersuchung über die Röntgengichtigkeit der Cystinsteine. Acta radiol. (Schwd.) **18**, 807—841 (1937).
- SMYTHE: J. biol. Chem. (Am.) **140**, 118 (1941). — STEKOL: (1) J. biol. Chem. (Am.) **117**, 147, 619 (1937). — (2) J. biol. Chem. (Am.) **118**, 155 (1937). — (3) J. biol. Chem. (Am.) **121**, 87, 93 (1937). — (4) J. biol. Chem. (Am.) **121**, 55, 333 (1938). — STROHMAYER: Ann. Physiol. (Fr.) **8**, 146 (1824).
- TARVER and SCHMIDT: J. biol. Chem. (Am.) **130**, 67 (1939).

VIRTUE: (1) J. biol. Chem. (Am.) **119**, 697 (1937). — (2) J. biol. Chem. (Am.) **127**, 431 (1939). — (3) J. biol. Chem. (Am.) **128**, 665 (1939).

WESTERMAN and ROSE: (1) J. biol. Chem. (Am.) **75**, 533 (1927). — (2) J. biol. Chem. (Am.) **79**, 413 (1928). — WOMACK, KEMMERER and ROSE: J. biol. Chem. (Am.) **121**, 403 (1937).

ZIJL u. HESLINGA: Cystinurie und renaler Zwergwuchs, gepaart mit pyramidalen und extrapyramidalen Erscheinungen. Ndl. Tschr. Geneesk. **1940**, 2120—2125.

Oxalurie.

AUERBACH: Zur Kenntnis der Oxydationsvorgänge im Tierkörper. Virchows Arch. **77**, 266 (1879). — AUTENRIETH u. BARTH: Über Vorkommen und Bestehen der Oxalate im Harn. Hoppe-Seylers Z. **35**, 376 (1902).

BATTESTINI: Ossalemia ed ossaluria in alcune alterazioni del sistema glicoregol; tore. Clin. med. ital., N. s. **65**, 971—981 (1934). — BRASHER: Ein Fall von altern. Oxalurie und Phosphaturie. Brit. med.-chir. J. **1913**, 21. — BUCHHOLZ, H.: Die Löslichkeit des oxals. Kalks im Harn. Inaug.-Diss. Göttingen 1913.

CANTANI: Spezielle Pathologie und Therapie der Stoffwechselkrankheiten. Berlin 1880. CASTELLINO: Die Oxalurie. Fol. med. (It.) **6**, 697, 721 (1920). — CIPOLLINA: Über das Oxalat im Organismus. Berl. klin. Wschr. **1901 I**, 544.

EBSTEIN u. NIKOLAER: Über die Ausscheidung der Harnsäure durch die Nieren. Virchows Arch. **143**, 337 (1896).

FAUST: Über die Ursachen der Gewöhnung an Morphin. Arch. exper. Path. (D.) **44**, 207 (1900). — FÜRBRINGER: Zur Lehre vom Diab. mell. Dtsch. Arch. klin. Med. **16**, 499 (1875).

GAGLIO: Über die Unveränderlichkeit des CO und der Oxalsäure im tierischen Organismus. Arch. exper. Path. (D.) **22**, 233 (1887). — GOLDING, BIRD: Lect. on the phys. and pathol. characters of urinary deposits. 1846. — GUIDICEANDREA: V. Ossaluria e parassitosi intestinale. Policlinico sez. prat. **1933**, 1755—1785.

D'IGNAZIO e G. SOT HGIU: Contributo allo studio delle uricuria e dell'ossaluria. Gi. Clin. med. **16**, 1449—1476 (1935).

KAHANE: Myalgie und Oxalurie. Wien. med. Wschr. **1921 I**, 266. — KISCH: Zur Kenntnis der Oxalurie bei Lipomatosis univers. Berl. klin. Wschr. **1892 I**. — KLEMPERER, G.: Untersuchungen über das Lösungsverhältnis der Harnsäure im Harn. 20. Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1912, S. 219. — KLEMPERER, G. u. TRITSCHLER: Untersuchungen über Herkunft und Löslichkeit der im Urin ausgeschiedenen Oxalate. Z. klin. Med. **44**, 337 (1902). — KÜHNE: Lehrbuch der physiologischen Chemie, S. 511. Leipzig 1868.

LAROCHE: Die nervösen Störungen bei Oxalurie Nutrition (Fr.) **3**, 37—42 (1933). — LICHTWITZ: Oxalurie. In KRAUS-BRUGSCHS Spezielle Pathologie und Therapie, Bd. 1, 1919. Siehe Literatur über Phosphaturie. — LICHTWITZ u. THÖRNER: Zur Frage der Oxalat-Bildung und Ausscheidung beim Menschen. Berl. klin. Wschr. **1913 I**, 869. — LLEWELLYN: Die Diät bei rheumatischen Leiden. Practitioner **88**, 120 (1921). — LOMMEL: Über die Herkunft der Oxalate im Harn. Dtsch. Arch. klin. Med. **63**, 599 (1899). — LÜTHJE: Zur physiologischen Bedeutung der Oxalurie. (1) Z. klin. Med. **35**, 271 (1898). — (2) Z. klin. Med. **39**, 400 (1900).

MAYER, A.: Über die Bildung und Ausscheidung der Oxalate bei Infektionskrankheiten. Dtsch. Arch. klin. Med. **90**, 425 (1907). — MEISSNER, G.: Z. rat. Med. **31**, 283 (1868). — MILLS: Über die Ausscheidung der Oxalate. Virchows Arch. **99**, 305 (1885). — MINKOWSKI: Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Harnsäure. Arch. exper. Path. (D.) **41**, 375 (1898). — MOHR u. SALOMON: Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Oxalatbildung. Dtsch. Arch. klin. Med. **70**, 486 (1901).

OSWALD: Lehrbuch der chemischen Pathologie, S. 464. Leipzig 1907.

POHL: Über den oxydativen Abbau der Fettsäuren im tierischen Organismus. Arch. exper. Path. (D.) **37**, 413 (1896). — PROUT: On the nature a. treatment of stomach a. renal diseases. Leipzig 1843.

ROSENBERG, P.: Beitrag zur Oxaluriefrage. Berl. klin. Wschr. **1912 II**, 1513.

SALKOWSKI: (1) Über den Bestand des Oxalats und das Vorkommen von Oxalursäure im Harn. Hoppe-Seylers Z. **37**, 225 (1903). — (2) Über Entstehung und Ausscheidung der Oxalurie. Berl. klin. Wschr. **1900 I**, 434. — DE SANDRO: Bact. oxalaticum, gezüchtet aus den Fäzes eines Falles von chronischer Oxalaturie. Pathologica (It.) **6**, 231 (1914). — SATTA e GASTALDIS: Über die behauptete Herkunft der Oxalate aus Glykokoll. Arch. Sci. med. **1908**, No 3/4. — SCAGLIONI: Ossalemia e ossaluria nelle affezioni cardiovascolari. Riforma med. **1935**, 164—169. — SCHULTZEN: Arch. Anat. u. Physiol. **1868**, 179, 720. — SCHUNCK: Oxalsäures Ammoniak als Bestandteil des menschlichen Harns. (1) Proc. Soc. Med., Lond. **15**, 259 (1867). — (2) Proc. Soc. Med., Lond. **16**, 140 (1868). — STRADOMSKY: Die Bedingungen der Oxalatbildung im menschlichen Organismus. Virchows Arch. **163**, 304, (1901).

UDELES, EOROV i MANUSOVA: Ein Beitrag zur biochemischen Genese der Oxalämie und Oxalurie. Arch. biol. Nauk. (russ.) **40**, 77—80 (1935). — UMBER: Lehrbuch der Ernährung und der Stoffwechselkrankheiten. Berlin 1909.

VOIT, C.: Z. Biol. **4**, 77 (1868).

Phosphaturie.

BAER: Handbuch der inneren Medizin von MOHR und STAEHELIN, 1. Aufl. — BIRD: Über Dekapsulation bei Phosphaturie. Dtsch. Z. Chir. **163**, 278 (1921). — BUNGE: Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 1901.

CAMERER u. SÖLDNER: (1) Z. Biol. **39**, 173 (1900). — (2) Z. Biol. **40**, 529 (1900). — (3) Z. Biol. **43**, 1 (1902). — (4) Z. Biol. **44**, 61 (1903).

DÜNNER: Phosphaturie und organische Nervenkrankheit. Berl. klin. Wschr. **1920 I**, 608. — DURLACH: Untersuchungen über die Bedeutung des Phosphors in der Nahrung wachsender Hunde. Arch. exper. Path. (D.) **71**, 210 (1913).

FNERGLING: Die Bildung organischer Phosphorverbindungen aus anorganischen Phosphaten. Biochem. Z. **38**, 448 (1912). — FORBES u. KEITH: Phosphorus compounds in animal metabolism. 1914.

GERHARDT u. SCHLESINGER: Über die Ca- und Mg-Ausscheidung beim Diabetes mellitus. Arch. exper. Path. (D.) **42**, 82 (1899).

HART, MC COLLUM and FULLER: Amer. J. Physiol. **23**, 246 (1909). — HEUBNER: (1) Der Mineralstoffwechsel im Handbuch der Pharmakologie. — (2) Über Phosphorgehalt tierischer Organe nach verschiedenartiger Fütterung. Arch. exper. Path. (D.) **78**, 24 (1914). — HOFMEISTER: Über Ablagerung und Resorption von Kalksalzen in den Geweben. Erg. Physiol. **9**, 429 (1910). — HOLST: Zur Kenntnis des Phosphorumsatzes beim Menschen. Skand. Arch. Physiol. (D.) **23**, 143 (1910).

v. KITTLITZ: Beitrag zur Kenntnis der Phosphaturie. Inaug.-Diss. Leipzig 1909. — KLEMPERER, G.: Über Phosphaturie. Ther. Gegenw. **3**, 48 (1908).

LANGENSTEIN: Zur Klinik der Phosphaturie. Med. Klin. **1906 I**, 406. — LICHTWITZ: Über die Kolloide des normalen menschlichen Urins. (1) Hoppe-Seylers Z. **61**, 117 (1909). — (2) Hoppe-Seylers Z. **64**, 144 (1910). — (3) Hoppe-Seylers Z. **72**, 215 (1911). — (4) Über die Bedeutung der Kolloide für Konkrementbildung und Verkalkung. Dtsch. med. Wschr. **1910**. — (5) Das schillernde Häutchen auf dem Harn bei Phosphaturie. Kongr. inn. Med. Wiesbaden 1912. — (6) Die Bildung der Harnsedimente und Harnsteine. Z. Ur. **8** (1913). — (7) Über die Löslichkeit der wichtigsten Steinbildner im Harn. Z. exper. Path. u. Ther. **13**, 271 (1913). — (8) Über die Bildung der Harn- und Gallensteine. Erg. inn. Med. **13**, 1 (1914). — (9) Spezielle Pathologie und Therapie innerer Krankheiten von KRAUS-BRUGSCH, Bd. 1, S. 239. 1919. — LIPSCHÜTZ, A.: Untersuchungen über den Phosphorhaushalt des wachsenden Hundes. Arch. exper. Path. **62**, 210 (1910).

MINKOWSKI: Handbuch der Ernährungstherapie, Bd. 2, S. 320. 1903. — MORACZEWSKI: Beitrag zur Kenntnis der Phosphaturie. Zbl. inn. Med. **1905**, 401. — MYSCH: Zur Frage der Entstehung der Phosphaturie. Sibir. Wratsch. **1**, 243 (1914).

OSBORNE, MENDEL u. FERRY: Betrachtung über Wachstum bei Fütterungsversuchen mit isolierten Nahrungssubstanzen. Hoppe-Seylers Z. **80**, 307 (1912).

PLIMMER u. SCOTT: J. Physiol. (Brit.) **38**, 247 (1909).

RENWALL: Zur Kenntnis des P-, Ca- und Mg-Stoffwechsels bei erwachsenen Menschen. Skand. Arch. Physiol. (D.) **16** (1904). — RINDELL: Löslichkeit einiger Kalkphosphate. Helsingfors 1899. — RUBNER: (1) Vjschr. gerichtl. Med. **60**, 1 (1920). — (2) Vjschr. gerichtl. Med. **61**, 155 (1921). — RÜDEL: Über die Resorption und Ausscheidung von Kalksalzen bei rachitischen Kindern. Arch. exper. Path. (D.) **33**, 90 (1894).

SCHMUCKLER: (1) Chloride im Blut und Harn bei der Phosphaturie. Z. ur. Chir. **41**, 152—159 (1935). — (2) Phosphorstoffwechsel bei Phosphaturie. Z. Ur. **30**, 388—402 (1936). — SENDNER: Zur Phosphaturie. Münch. med. Wschr. **1888 II**. — SHERMAN: J. biol. Chem. (Am.) **44**, 21 (1920). — SHERMAN, METTLER and SINCLAIR: U. S. Dep. agricult. Off. exper. Stat. Bull. Nr. 227. — SOETBEER: Über Phosphaturie. Jb. Kinderhk. **54**, 1 (1901). — SOETBEER u. KRIEGER: Über Phosphaturie. Dtsch. Arch. klin. Med. **72**, 553 (1902).

TIGERSTEDT: Beitrag zur Kenntnis des Phosphorstoffwechsels beim erwachsenen Menschen. (1) Skand. Arch. Physiol. (D.) **16**, 64 (1910). — (2) Skand. Arch. Physiol. (D.) **24**, 97 (1910). — TOBLER: Phosphaturie und Kalkariurie. Arch. exper. Path. (D.) **52**, 116 (1904).

UMBER: (1) Lehrbuch der Ernährung und der Stoffwechselkrankheiten. 1909. — (2) Atropinbehandlung der Phosphaturie. Ther. Gegenw. **53**, 97 (1912).

v. WENDT: Über den Eiweiß- und Salzstoffwechsel beim Menschen. Skand. Arch. Physiol. (D.) **17**, 260 (1905).

Namenverzeichnis.

Die in *Schrägdruck* gedruckten Zahlen verweisen auf die Literaturverzeichnisse.

- Abboelius 622.
Abbot, C. F. u. N. R. Ovelstreet 803.
Abbott u. Glanzmann 742.
Abderhalden 37, 125, 320, 323, 336, 386, 438, 449, 611, 623, 679, 748, 801, 953, 1030, 1034, 1040, 1062, 1064.
Abderhalden u. Bloch 1062.
Abderhalden, Bloch u. Roona 1062.
Abderhalden, E. u. Buadze 1007.
Abderhalden u. Falta 1049.
Abderhalden u. Guggenheim 1062.
Abderhalden u. Schittenhelm 1062.
Abderhalden u. Wertheimer 748, 749, 803.
Abel, W. 80, 324, 567, 624.
Abelin 449, 611, 745, 803.
Achard 569, 607, 1007.
Ackermann 1062.
Ackermann u. Kutscher 1034, 1062.
Adachi 1007.
Adam s. Alexander.
Adametz 296.
Adams 498, 511, 625.
Addison 516.
Adelsberger 348, 360, 371, 405.
Adkinson 346, 347.
Adler 160, 182, 324, 592, 625, 1053.
Adlersberg 558, 559, 623.
Adlersberg, D. u. M. E. Ellenberg 1007.
Aetius 857.
Afanasieff 292, 324.
Agner 626.
Agren, G. 414, 608, 1007.
Akeren 494, 604, 618, 626.
Alard s. Clemens.
Alard s. Gross.
Albers 451, 504, 611, 618, 798, 800, 801.
Albers-Schönberg 151.
Alberti 832, 854.
Albrecht 82, 93, 150, 183, 184, 197, 324.
Albrecht, W. 4, 7, 298, 310, 320.
Albu 803.
Aleksandroo 82, 324.
Albu u. Neuberg 679, 800.
Albu u. Ruschhaupt 717.
Albus 358, 403.
Alexander 389, 400, 403, 467, 614.
Alexander-Adam 223.
Alfthan, v. 468, 614.
Allan 537, 538, 583, 613, 624, 626.
Allard 1049.
Allbutt 1007.
Allen 439, 441, 467, 472, 473, 486, 490, 511, 513, 544, 556, 611, 614, 615, 617, 621, 622.
Allen, F. M. 619.
Allen, F. Worthington, S. P. Lucia u. J. J. Eiler 1007.
Allers 286, 451, 611.
Allin u. van Wyck 942.
Allweiss 611.
Almagia 609.
Almeida, de 36, 320.
Alpern 456, 613.
Alpert 624.
Altenburger 438.
Althanasiou 611.
Althausen 412, 608.
Altkinson 609.
Alvarez 616.
Alverdes 34, 320.
Alwens 803.
Ambache 364, 403.
Amelung 36, 320, 324.
Ammon 291, 457, 607, 613.
Amnau 469, 615.
Anchersen 1064.
Ancona 344, 384, 388, 389, 409.
Anderson 526, 637.
Anderson s. Stefansson.
Andina 381, 403.
Andrews u. Randall 1033, 1038, 1064.
Angyan, v. 597, 625.
Anrep u. Cannon 973, 1007.
Anschel 468, 614.
Anschütz 163, 324.
Anselmino 434, 443, 447, 610, 611.
Anthony 299, 303, 324.
Antonelli 621.
Antonow 813.
Apostolakis 81, 320, 324.
Appel 175, 324.
Arborelius 559.
d'Arcy 586, 624.
Arendts, K. 489.
Arent de Besche 360, 385, 404.
Aretaeus von Cappadocien 914, 1007.
Argenteri, A. u. M. Ratti 1007.
Argy 464.
Armstrong 374.
Arndt 280.
Arning 848, 854.
Arnold 9, 38, 66, 320, 324.
Arnoldi 596, 625.
Arthus 365.
Arzt s. Hausmann.
Aschaffenburg 279, 337.
Aschner 446, 611.
Aschner, Berta 324.
Aschner, Bernh. 30, 50, 80, 92, 96, 245, 280, 289, 295, 320.
Aschoff, L. 127, 323, 324, 332, 620, 899, 1007.
Ascoli 646.
Askanazy 5, 17, 22, 25, 181, 287, 320.
Ask-Upmark 164, 165.
Assmann 161, 252, 324, 497, 643.
Astrow 176.
Athanasiou 451, 550, 622.
Atkinson 426, 513, 619, 854.
Atzler 303.
Auerbach 254, 272, 324, 1065.
Aufrecht 162.
Augarten 152, 324.
Auld 399.
Auliffe, Mac 50.
Austin 585, 624.
Authenrieth u. Barth 1024, 1028, 1065.
Avicenna 498.
Azérad 624.
Baader 161, 324.
Baagöe 366, 371, 390, 403.
Baborka 625.
Bachlechner 645.
Bachlechner s. Grund.
Bachmann 446, 611.
Backer 609.

- Backmann 208, 324.
 Bächer 260.
 Bälz 9.
 Baer 1066.
 Bayer, A. 930, 1007.
 Bagg 204.
 Bahn 170, 324.
 Bahr 477, 615.
 Bailey 619.
 Baisch 157, 324.
 Baisset 559, 622.
 Baker 428, 624.
 Balcar 476, 615.
 Balfour-Talpade 800, 801.
 Bálint 467, 615.
 Ballin 160, 182, 324.
 Baltaceanu, Gh. u. C. Vasilu 697, 803.
 Balyeat 342, 346, 347, 403.
 Bamberger 1041.
 Bandoin 573, 624.
 Banse 595, 598, 625.
 Bansi 216, 324, 467, 562, 615, 622.
 Banting 440, 611.
 Barach 486, 617.
 Barath 263.
 Barborka 624.
 Bardachzi 795.
 Bardachzi u. Sekeles 795, 801.
 Bardet-Biedl 26, 188, 190, 237, 315, 317.
 Bargeton 624.
 Barhel 155.
 Barker 637.
 Barker u. Estes 637, 645, 646, 654.
 Barlow, E. 921, 1007.
 Barnard 358, 359, 404.
 Barnett 624.
 Barrenscheen 468, 615.
 Barsoum 364, 403.
 Bartel 91, 94, 127, 153, 160, 293, 310, 324.
 Bartel, J. 4, 320.
 Bartelheimer, H. 619, 624.
 Bartels, E. D. 324.
 Bartelsheimer 512, 513, 541, 547, 591, 622.
 Barth 40, 197.
 Barth s. Authenrieth.
 Barth s. Vogelsang.
 Bartosch 363, 364, 403.
 Basel 178.
 Bask u. Basu 1064.
 Bass 798, 801, 1007.
 Bass u. Herzberg 1007.
 Bathery 613.
 Batke 694, 801.
 Battistini 1024, 1065.
 Battistini, S. u. F. Quaglia 1007.
 Bauch 452.
 Baucke, Brieger u. Wachholder 764, 803.
 Baucke s. Wachholder.
 Bauer 467, 511, 615.
 Bauer, H. 914, 940, 1007.
 Bauer, J. 4, 8, 13, 14, 15, 19, 21, 29, 30, 49, 50, 52, 53, 73, 93, 94, 96, 109, 110, 120, 124, 125, 126, 127, 128, 147, 150, 153, 155, 156, 157, 160, 163, 173, 178, 179, 200, 207, 216, 218, 222, 223, 230, 236, 238, 239, 245, 246, 247, 265, 266, 270, 282, 283, 286, 289, 293, 297, 301, 303, 310, 311, 313, 314, 317, 320, 323, 324, 328, 336, 339, 340, 513, 619.
 Bauer, K. H. 4, 13, 15, 175, 176, 182, 184, 256, 315, 320, 325, 3331, 337.
 Bauer-Fischer-Lenz 322.
 Baumann 442, 537, 611, 622, 822, 824, 853, 1049, 1062.
 Baumann s. Udransky.
 Baumann u. Fraenkel 1040.
 Baumann s. Jaffé.
 Baumann u. Wolkow 1040.
 Baumgarten 3.
 Baumgarten u. Behring 3.
 Baumgärtner 8, 10, 320.
 Baur 323.
 Baur-Fischer-Lenz 176, 178, 185, 324, 333, 339.
 Bautzmann 156, 325, 338.
 Bayley 626.
 Bayliss, W. M. 1007.
 Bayne-Jones 497, 618.
 Bazin 247, 310, 325.
 Bealty 605.
 Beau 50.
 Beard 346.
 Bearwood 538, 621.
 Beathy 626.
 Bechert 593, 604, 625, 626.
 Bechhold u. Ziegler 931, 1007.
 Bechterew 327.
 Beck 337, 473, 615, 626.
 Beck, J. 403.
 Becker 504, 564, 572, 618, 622, 831.
 Becker, F. E. 403.
 Becker, Gösta 173.
 Becker, I. 24, 99, 100, 320, 325.
 Becker, K. 1007.
 Becker u. Hamalainen 657, 801.
 Beckerhoff 457, 614.
 Beckmann 966, 1007.
 Beddard 471, 615.
 Beddoe 295.
 Bedson u. Zilva 742, 804.
 Beeler 473, 616.
 Beetham 526, 527, 529.
 Behrens 469, 616.
 Behring 3.
 Belkin 450, 611.
 Bell 624.
 Bell, S. D. 404.
 Bellet 524, 620.
 Bellmann s. Morgulis.
 Bence-Jones 511, 904, 1007.
 Benda 152, 325.
 Benedek 589.
 Benedekt 586.
 Benedetti 96.
 Benedetto 611.
 Benedict 36, 322, 473, 476, 615, 616, 695, 696, 804, 932, 1007.
 Benedict, S. R. u. J. A. Behre 1007.
 Benedict u. E. Franke 1008.
 Benedict u. Newton 939.
 Benedict u. H. F. Rost 977, 1008.
 Beneke 50, 80, 94, 96, 127, 293, 311, 320, 325.
 Beneke, F. W. 5, 170.
 Benjamin 535, 621.
 Benjamins 372, 404.
 Bennett 412, 442, 608, 613, 1030, 1064.
 Benninghoff 127, 325.
 Bentsath, A. 804.
 Benze 314.
 Benzinger, T. u. A. H. Krebs 1008.
 Berg, Ragnar 679, 681, 682, 800.
 Berger 169, 234, 245, 246, 247, 248, 303, 460, 614.
 Berger, E. 372, 385.
 Berger, W. 313, 325, 331, 334, 342, 344, 346, 350, 353, 365, 367, 371, 374, 376, 379, 383, 388, 389, 390, 391, 400, 403, 404, 857, 925, 926, 1008.
 Berger-Hansen 199, 235, 325.
 Berger u. Hansen 1008.
 Berglund 455, 613.
 Berglund u. Derick 951, 956, 963, 965.
 Berglund u. A. R. Frisk 1008.
 Berglund, Hilding u. Frisk 1008.
 Bergmann, G. v. 13, 83, 206, 207, 210, 233, 245, 281, 320, 321, 324, 325, 607, 1023, 1032, 1038, 1054, 1063, 1064.
 Bergmann-Staehelin, v. 325, 327, 329, 332, 336, 337, 339.
 Bergsma 460, 613.
 Bering, Fr. 382, 404.
 Beringer, K. 327.
 Berkefeld 565.
 Berkson s. Boothby.
 Berliner 115, 116, 124, 325.
 Berlit 172.
 Bernan 241, 325.
 Bernard 619.
 Bernard, Claude 413, 415, 451, 457, 477, 506, 511, 526.
 Bernhard 566, 598, 624, 625.
 Bernhard u. Jacobi 951.
 Bernhardt, H. 222, 325, 1008.

- Bernheim, F. u. M. Bernheim 1031, 1064.
 Bernheim, L. C. u. F. Bernheim 1045, 1062.
 Bernheimer 362, 404.
 Berning 537, 538, 621.
 Bernstein 464, 467, 473, 615.
 Bernton 395.
 Bernuth 241, 325.
 Bersaques de, u. A. Berat 1008.
 Bersin s. Willfang 809.
 Bertram 486, 491, 499, 541, 561, 566, 572, 573, 592, 594, 602, 607, 621, 622, 624, 625, 626, 801, 1008.
 Bertrand 594, 625.
 Besançon 613, 924 1008.
 Besredka 399.
 Bessau 159, 325.
 Best 196, 197, 325, 440, 609, 611, 618.
 Bettmann 139, 175, 176, 325, 340.
 Beumer 474, 605, 615, 626, 769, 808, 812, 826, 827, 853.
 Beumer-Fasold 853.
 Beumer u. Gruber 825, 853.
 Beutmann 455, 613.
 Beyer 610.
 Bezançon, Weil, Gennes 1008.
 Biasotti 459, 610, 612, 614.
 Biberstein 357.
 Bickel 461, 614, 674, 678, 784, 800, 801, 804, 999.
 Bickenbach 47, 87, 88, 89, 103, 303, 325.
 Bickmeier 39.
 Bickstedt, v. 9.
 Bidd 616.
 Biobl 516, 619.
 Biedl 4, 7, 320, 399.
 Biedl s. Bardet.
 Biedl s. Laurence.
 Bielschowsky 158, 200, 325, 804, 853.
 Bielschowsky, F. u. W. Klein 1008.
 Bier 147, 325.
 Bierens de Haan 719, 803.
 Bigelow 530.
 Bigenow 621.
 Bing 262, 325.
 Birch-Hirschfeld 9, 25, 302.
 Birch, Györgyi u. Harris 754, 804.
 Bircha-Benner 800.
 Bird 1066.
 Birk 152, 325.
 Birnbacher 804.
 Birnbaum 5, 268, 320, 325.
 Bischner 516.
 Bischoff 801.
 Bischoff u. Voit 803.
 Bischoff u. Volkmann 680.
 Bittorf 154, 158, 325.
 Blaauw s. Meier.
 Black 403.
 Blackfan 387.
 Blackmore 877.
 Blankenburg 843.
 Blatt 92, 325.
 Blanch u. Koch 932, 946, 1008.
 Bleuler 4, 25, 35, 172, 284, 320.
 Bleyer 686, 801.
 Blinkow 74.
 Blixenkron-Møller 429, 430, 609.
 Bloch 177, 247, 270, 272, 321, 325, 330, 342, 348, 349, 350, 352, 353, 385, 404, 743.
 Block 214, 325.
 Block s. Brand.
 Block s. Falta.
 Block s. Jackson.
 Bloom 822, 853.
 Bloor 474, 615, 618.
 Bloss 325.
 Blotevogel 311, 325.
 Blotner 624.
 Blotherwick 623.
 Blühdorn 36, 320, 325.
 Blum 477, 615, 622.
 Blum, L. 558, 1063.
 Blumenfeldt 280.
 Blumenthal-Jaffé 383, 404.
 Bluntschli 27, 320.
 Boas 626, 631, 801.
 Boas u. Haurowitz 633.
 Boas s. Snapper.
 Bock 454, 1008.
 Bockelmann 241, 460, 613.
 Bockus 794.
 Bode 126, 170, 176, 237, 265, 289, 329, 336, 339.
 Bode, Waltraut 150.
 Bodechtel 753.
 Boedeker 1039.
 Böger 538, 622.
 Böger u. Martin 762, 804.
 Böger u. Schröder 762, 804.
 Böhm 452.
 Böhm s. Fromherz.
 Böhning 289, 325.
 Böhning s. Klare 264.
 Boenheim 239, 325.
 Boery s. Reale.
 Bösl 449, 611.
 Boeter 172, 294.
 Böttger 322, 332.
 Boettner 705, 804.
 Bogaert, van 154, 325.
 Bogaert, Scherer u. Epstein 854.
 Bogan 520, 620.
 Bogdatjan 505, 618.
 Bogen 268 325.
 Bogomelez 17, 320.
 Bohnenkamp 519, 620.
 Bokelmann 152, 325.
 Bollaffio 467, 615.
 Boller 498, 499, 504, 505, 583, 618, 624.
 Boller, R. 1008.
 Bollinger 126.
 Bollmann 478, 616.
 Bollmann, J. u. C. F. Schlott-hauser 1008.
 Bommer 220.
 Bommer s. Dörrfel.
 Bomskov 451, 591, 597, 611, 624.
 Bomskow, Chr. 619.
 Bonanni 635.
 Bonem 540, 622.
 Bonizzi 1088.
 Bonnevie 204, 205, 325.
 Bonorino 82, 325.
 Bonta 814, 853.
 Boolemann, G. 619.
 Booth, G. C. 1008.
 Boothby 473, 476, 583, 615, 616, 625.
 Boothby, Berkson u. Dunn 657, 658, 801.
 Borchard 513.
 Bochart 9, 13, 15, 22, 27, 30, 35, 49, 70, 83, 87, 102, 115, 116, 118, 122, 124, 128, 159, 161, 182, 185, 200, 201, 211, 253, 254, 263, 264, 303, 308, 313, 320, 325, 328, 331, 335, 338, 372, 404, 619.
 Bordlay, J. u. A. M. Richards 1008.
 Bordley 619.
 Borgard 325.
 Borgström 91, 325.
 Borst 153, 256, 325.
 Borst u. Königsdorfer 634, 640, 654.
 Bosch, E. 358.
 Bose 607. 8
 Bostock 371, 372.
 Bostock, J. 1008.
 Bostroem 98, 284, 325, 358, 645.
 Bottom 400, 403.
 Bouchard 245, 247, 309, 316, 325, 872, 919, 1008.
 Bouchardat 498, 511, 512, 562, 619, 621, 622.
 Bouchardt 465, 511, 531.
 Boughton 366, 404.
 Boulin 607, 618, 621.
 Boulin, R. u. P. L. Violle 1008.
 Bounak 50.
 Bourquelot u. Bertrand 1062.
 Bovaird 816, 853.
 Bowman 626.
 Bowden 623.
 Bowen 367, 519, 618, 620.
 Brachet 940, 1008.
 Bradford Hill 325.
 Bräutigam 677, 800.
 Brahn u. Pick 853.
 Brakhage 325.

- Bramson 904, 1008.
 Brand s. Green.
 Brand u. Cahill 1064.
 Brand, Block, Kassell u. Cahill 1064.
 Brand, Cahill, Block 1032, 1033, 1064.
 Brand, Cahill u. Kassell 1064.
 Brand, Cahill, Harris u. Meyer 1033.
 Brand, Erwin, Cahill u. Meyer 1064.
 Brandenburg 1008.
 Brander 12, 36, 201, 320, 325.
 Brandis 115, 325.
 Brandt, 150, 170, 325.
 Brandt, G. 310, 325.
 Brarhage 118.
 Brasler 1026, 1065.
 Brauch 595, 625.
 Brauchle 546, 622.
 Brauer 4.
 Braun 527, 528.
 Braun, C. 914, 916, 1008.
 Braun, E. 309, 325.
 Braun, H. 259, 260, 262, 269, 278, 284, 325.
 Braun, R. 620.
 Braun-Hofmeier 259, 260, 261.
 Braun-Hofmeier-v. Holzhausen 181, 336, 338, 339.
 Braus, Herm. 323.
 Bravais-Pearson 96, 97, 232.
 Bray 346, 347, 349, 404.
 Brehaut 597, 625.
 Brehme 831, 854.
 Breitbart 358.
 Breithaupt 694.
 Bremer 153, 200.
 Brentano 432, 433, 434, 449, 474, 541, 561, 610, 615, 622.
 Brescianti-Turroni 291, 325.
 Brettaufer s. Fischer, W.
 Brieger 230, 325.
 Brieger s. Baucke.
 Brill 816.
 Brieger u. Stadthagen 1063.
 Bright 897, 1008.
 Brill u. Mandelbaum 812, 816, 853.
 Brinkmann 469, 616.
 Britton 447, 611, 612.
 Brock 72, 325.
 Brochner-Mortensen, K. 875, 877, 878, 879, 883, 884, 885, 889, 890, 891, 897, 898, 902, 905, 907, 917, 920, 922, 923, 932, 946, 947, 948, 955, 960, 963, 967, 969, 971, 997, 998, 1003, 1008.
 Bröckmann s. Kuhn.
 Brodin u. Grigant 965.
 Bröder 438.
 Brösamlen 437, 610.
 Brogsitter 894, 895, 896, 926, 927, 928, 929, 1008.
 Brogsitter u. Wodarz 899, 1008.
 Broh-Kahn 610.
 Brooks 618.
 Brow 571, 621.
 Brown 267, 268, 325, 387, 396, 397, 404.
 Brown u. Limarzi 981.
 Browne 400, 404.
 Browning 803.
 Bruch s. Marinesco.
 Brückner 36.
 Brügel 615.
 Brüning-Schwalbe 324.
 Bruger 91, 336, 571, 624.
 Brugger 35, 36, 172, 320.
 Brugsch 4, 13, 30, 50, 51, 53, 66, 70, 101, 152, 158, 185, 266, 282, 286, 298, 299, 308, 318, 320, 325, 452, 459, 526, 611, 613, 620, 633, 902, 966, 1007, 1008.
 Brugsch s. Kraus.
 Brugsch s. Zeile.
 Brugsch u. Gross 820.
 Brugsch u. Michaelis 976.
 Brugsch u. Rother 1008.
 Brugsch u. Schittenhelm 957, 1008.
 Brugsch, T., R. Schoen, G. Holler u. L. Kämmerer 1008.
 Brugsch-Lewy 276, 325.
 Brungart 532.
 Brunn, E. 1009.
 Bruyn, De 468, 615.
 Bryan 515, 619.
 Bryant 50.
 Bryce, D. A. 1004, 1009.
 Buadze, S. 1009.
 Bucher 346, 347, 404.
 Bucher, O. 978, 979, 980, 1009.
 Bucher u. v. Moellendorf 978.
 Buchholz 325.
 Buchholz, H. 1065.
 Buchinger 556.
 Buchner 257.
 Buchwald 352.
 Budlowsky 613.
 Budzinsky 705, 804.
 Bücher 626.
 Büchner 605, 619.
 Büdingen 584.
 Bühler 450, 613.
 Bürger 441, 455, 474, 546, 559, 560, 590, 594, 611, 613, 614, 615, 622, 624, 625, 842, 854.
 Bürger, M. 655, 728, 786, 796, 801, 803, 804, 807.
 Bürger u. Beumer 853.
 Bürger u. Grütz 804.
 Bürger u. Konjetzny 804.
 Bürger u. Hagemann 801, 804.
 Bürger u. Heinrich 801, 804.
 Bürger-Landers-Schrader 853, 854.
 Bürger u. Lendle 801.
 Bürger, Mancke u. Seggel 801.
 Bürger u. Plotner 853.
 Bürger u. Reinhart 804.
 Bürger u. Winterseel 804.
 Bürger-Grütz 847, 854.
 Buerger 227, 521, 616.
 Buerger, M. 962, 1009.
 Buerger s. v. Winiwarter.
 Büttner 603.
 Bufano 459, 613.
 Bujwid 497, 618.
 Bulgaru 613.
 Bum 611.
 Bumke 195, 196, 325, 331.
 Bumke-Foerster 151.
 Bunge 1020, 1066.
 Burg, van den 721, 803.
 Burgmann 596, 625.
 Burian R. 944, 1009.
 Burian u. H. Schur 938, 947, 951, 961, 1009.
 Burkhardt 17, 23, 38, 48, 53, 91, 94, 96, 153, 181, 242, 320, 325, 331.
 Burn 430, 609.
 Burns 266, 318, 325, 848.
 Burrau 291, 325.
 Burwinkel u. Hübner 1007.
 Buschke 594, 625.
 Busse 99.
 Butcher 451, 611.
 Butenandt 811, 853.
 Butler 501, 618.
 Butts 562, 622.
 Buttu, G. D. A. u. G. de Flora 1009.
 Buttu s. Marinesco.
 Buywid 164.
 Caelius Aurelianus 857, 914, 1009a.
 Cahill s. Brand.
 Cahill s. Green.
 Camerer 1.
 Camerer u. Söldner 1066.
 Camerini, G. 1009.
 Cammidge 467, 485, 615, 617, 625.
 Campbell 463, 585, 606, 624, 626, 645.
 Campbell s. Howland.
 Campos 480.
 Cance 563.
 Cannizzaro 418, 425.
 Cantani 246, 326, 917, 1000, 1009, 1065.
 Cantani, Golding Bird, Prout, Cahani u. Castellino 1027.
 Capua, C. 932, 1009.
 Caratzali 201, 339.
 Carpenter 562, 622.
 Carrié, C. 631, 654.
 Carruthers 415, 608.
 Carus 50.
 Casolo, G. 1009.

- Caspari 785, 804.
 Caspari u. Mosskowski 804.
 Caspersson, T. 940, 944, 1009.
 Caspersson u. B. Theorell 942, 1009.
 Cassirer 170, 211, 227, 228, 310, 326.
 Castaldi 86, 326.
 Castellino 83, 320, 1065.
 Castle 725, 736, 804.
 Castle, W. B. 508, 619.
 Castle, Rhoads, Lawson u. Payne 804.
 Castro, Freire de 820, 853.
 Cathcart 564.
 Catsch 288, 302, 309, 312, 320, 325, 327, 330, 335, 338.
 Caulaert, van 615.
 Cawley 489, 509, 617, 619.
 Cazalis 310, 326.
 Ceelen 152, 326, 824, 828.
 Célice s. Decourt.
 Célice u. Durel 1009.
 Celsus, A. C. 857, 1009.
 Cepedes 612.
 Cernajewa 290.
 Ceruti 526, 620.
 Cetti 801.
 Chabanier 597, 625, 947, 1009.
 Chabannier 492, 607.
 Chaikoff 427, 433, 468, 479, 609, 610, 615, 616.
 Champy 450, 611.
 Chand 120, 326.
 Chant 404.
 Chapiro 611.
 Charcot 4, 247, 252, 254, 275, 304, 326, 511, 521, 861, 889, 916, 923, 988, 1009.
 Chase 349, 352, 353, 404, 532.
 Chasis 454, 611.
 Chattuck 438.
 Chauffard, A. 924, 965, 971, 1009.
 Chauffard, A., P. Brodin u. A. Grigant 1009.
 Chen 626.
 Cherry 442.
 Chevallier 379.
 Chiari 831, 854.
 Chidsey 478, 616.
 Chipley 612.
 Cholewa 96.
 Chou 626.
 Christensen u. Hansen 659, 802.
 Christian 418, 609.
 Chrometzka 455, 613, 932, 953, 976, 1009.
 Chrometzka, F., R. Dreyer, K. Dümlein 1009.
 Chrometzka, F. Gottlob 1009.
 Chrometzka u. Schittenhelm 1009.
 Chrometzka u. Schnoor 1009.
 Chrometzka, F. u. H. E. Voigt 1009.
 Chvostek 7, 231, 236, 280, 320, 326.
 Cipollina 1065.
 Clara, M. 9, 320, 326.
 Clark 490, 617.
 Clark, L. 780, 804.
 Clarke 344, 347, 348, 351, 357, 404.
 Claude 611.
 Clausen 566, 624.
 Clausen, F. 320, 326.
 Claussen 32, 151, 176, 200, 248, 326.
 Clemens, Ossler, Gross, Alard 1050.
 Clemenz 36.
 Cobet 523, 620.
 Coca 234, 342, 343, 348, 352, 357, 358, 359, 360, 371, 380, 385, 388, 394, 398, 404, 405, 1002.
 Coca-Grove, J. 1009.
 Code, C. F. 363, 404.
 Cohen 358, 403, 404, 877, 912, 993, 1009.
 Cohn 611.
 Cohn, J. 1063.
 Cohnheim 3.
 Cole 386.
 Cole, S. W., 1009.
 Collens 437, 523, 610, 620.
 Collier 173.
 Collip 547, 593, 611.
 Collop 625.
 McCollum u. Davis 710.
 Colmes 343, 345, 348, 349, 405.
 Colorni 532, 533.
 Colowick 415, 416, 608.
 Colwell 446, 513, 619.
 Comby 218, 326.
 Conrad 75, 111, 116, 294, 313, 326, 334, 338.
 Conroy 490.
 Constam 459.
 Cooke 346, 347, 353, 354, 358, 359, 360, 366, 371, 394, 395, 404, 405.
 Coombs 902, 913, 948, 960, 967, 968, 969, 971, 978, 991, 1009.
 Coplin 164.
 Corey 444, 612.
 Cori 412, 413, 415, 416, 417, 429, 446, 475, 482, 607, 608, 609, 610, 615, 616.
 Cornil 173, 333.
 Corradi 1009.
 Corradini, G. 1009.
 Cosack s. Lange 36.
 Costa 622.
 Coste, F. u. A. Grigant 1009.
 Coste, F., A. Grigant, A. P. Charmant 1009.
 Coste, F. A., A. Grigant, M. Lamotte 1009.
 Coupland, S. 904, 1009.
 Cowell 359.
 Cragin 599, 625.
 Cramer 449, 612, 742, 804.
 Cranstone-Lowe 854.
 Crassousis 493, 517, 618.
 Crassusis, M. 620.
 Crawford 529, 621.
 Creandall 442, 612.
 Crecelius 538.
 Crefeld, van 615.
 Crefeld u. Grunbaum 1034, 1064.
 Crescelius-Seifert 411.
 Creyx, M. u. G. Ringenbach 1009.
 Crohn 613.
 Cueni 844.
 Cuilleret u. Thiers 999.
 Cuilleret 1010.
 Cullen 470, 615, 616.
 Cullen, W. 857, 914, 916, 919, 1010.
 Cumming 404.
 Curran, E. 529, 621.
 Curschmann 271, 795, 802, 803.
 Curschmann s. Mathes.
 Curtis 393, 526.
 Curtius 13, 25, 53, 58, 70, 77, 136, 139, 142, 146, 147, 150, 151, 156, 171, 175, 176, 177, 199, 200, 202, 205, 232, 233, 234, 241, 254, 271, 272, 273, 282, 289, 291, 292, 293, 294, 297, 320, 321, 325, 326, 330, 331, 334, 337, 526, 620.
 Curtius-Schlotter-Scholz 32, 98, 151, 158, 171, 172, 177, 202, 293, 305, 309, 321.
 Curtius-Störing-Schoenberg 205, 327.
 Curutchet 480.
 Cushing, H. 512, 513, 614, 619.
 Cushny 453.
 Cutuly 413, 608.
 Cuthbert 625.
 Cuvier 286, 327.
 Czernecki 96.
 Czerny 155, 206, 310, 327.
 Czerny s. Mankowsky.
 Czonzitzer 952, 971, 1010.
 Czonzitzer s. Lichtwitz 956.
 Dahlmann 207.
 Daiber 802.
 Dakin 469, 614, 1043, 1062.
 Dakin u. Wakemann 1043.
 Dale 208, 327, 355, 360, 362, 363, 592, 625.
 Dale s. Schultz.
 Dam 804.
 Dam s. Schönheyder.

- Dambrosi 478, 616.
 Damiens 687, 802.
 Dana 275, 327.
 Danich 566.
 Daniels u. Wright 684.
 Danish 625.
 Dannenberg 349.
 Darkany 550.
 Darnand 622.
 Darwin 916.
 Darwin-Höcker 201.
 Davenport 50, 80, 343, 416, 609.
 Davidoff 513, 619.
 Davidsohn 814, 853.
 Davis 349, 939, 1010.
 Davis s. McCollum.
 Davis, A. R., E. B. Newton, S. R. Benedict 1010.
 Davisohn s. Keschner.
 Dawidenkow 4, 205.
 Debont 877, 1010.
 Decourt 1010.
 Decourt u. Célice 999.
 Defner s. Kallos.
 Degan, C. 1010.
 Degkwitz 327.
 Dehoff 306-, 307, 327.
 Deibert 343.
 Dekker 389.
 Delachaux s. Vannotti.
 Delbrück 229, 230, 327.
 Delpench 859, 1010.
 Delijannis 498, 499, 618.
 Dencker 292, 327.
 Denel 622.
 Denis s. Folin.
 Dennig 327.
 Denzer 327.
 Depisch 546, 622, 624.
 Derick s. Berglund.
 Descennet 527.
 Deskowitz 618.
 Destrée, P. 612, 619.
 Detering u. Watzade 1050.
 Determann 207, 327.
 Deuel 414, 431, 457, 562, 614, 665.
 Deutsch 327.
 Deuticke 418, 609.
 Deyer u. du Vigneaud 1064.
 Dhéré, Ch. 629, 654.
 Diaz, Parra, Rodriguez-Minon 1059.
 Diaz u. Rodriguez-Minon 1058.
 Dibold, H. 619, 620.
 Dick 261.
 Diebold 504, 523, 524, 528, 620.
 Diehl 23, 95, 167, 168, 266, 311, 327, 338, 339.
 Dienst 547, 572, 622, 624.
 Dieppen, P. 3, 13, 286, 321.
 Dietel 798, 802.
 Dietlen 127, 327.
 Dietrich 227, 745, 804.
 Diller 677, 737, 748, 764, 802, 804.
 Dillon 464, 615.
 Dingemanse 441, 444, 451, 612.
 Dirscherl 607.
 Dissen 610, 614.
 Dixon u. Malden 978, 1010.
 Dobriner 633, 654.
 Dobzhansky 26.
 Dodds 615.
 Dölfer 260.
 Dörffel 220.
 Dörffel u. Bommer 327.
 Döring 624.
 Dörle 804.
 Dörr 236.
 Doerr 342, 351, 354, 359, 360, 372, 374, 385, 403, 404.
 Dohan 445, 450, 612.
 Dohrn 962, 1010.
 Doisy 776, 864.
 Dold 351.
 Doll 599, 625.
 Domagk u. Laquer 738, 739.
 Dominici 645.
 Dominici, de 439, 612.
 Dominici s. Micheli.
 Donally 348, 350, 404.
 Donkin 557, 622.
 Donnhoffer 609.
 Donoso 597, 625.
 Dosne 448, 613.
 Dorfmann s. du Vigneaud.
 Dorfmueller s. Thannhauser.
 Domini, G. 1010.
 Douglas 160.
 Downing 259.
 Doxiades 4, 36, 128, 186, 189, 201, 220, 230, 282, 327.
 Dragstedt 357, 363, 404.
 Draper 22, 52, 91, 289, 321, 327.
 Draper, Dunn u. Seegal 327.
 Drescher 617.
 Dresel 207, 211, 282, 303, 327, 459, 526, 611, 612, 613, 620.
 Drigalski, v. 555, 804.
 Droste 455, 613, 614.
 Drummond 740, 804.
 Drury 609.
 Drygalski 622.
 Dubitscher 189, 196, 270, 327.
 Du Bois 426, 473, 609, 615, 665.
 Dubois s. Stolte.
 Duckworth 511.
 Duckworth, D. 895, 912, 921, 1010.
 Duckworth u. Rieken 988.
 Dudley 625.
 Dünner 1022, 1066.
 Dürk. Johanna 223.
 Düring v. 557, 622.
 Dürken 285, 327.
 Duerst 292, 327.
 Duesberg 634, 635, 654.
 Duesberg s. Fischer.
 Duis 291, 327.
 Duke 342, 396, 404.
 Dunbar 393, 394.
 Duncan 594, 625.
 Dunkin 296, 327.
 Dunlop, Mohr, Salomon 1028.
 Dunn s. Boothby 657.
 Dunn s. Draper.
 Durand-Fardel 1010.
 Durham 372.
 Durlach 1066.
 Dustin 626.
 Dustin, A. P. 978, 979, 981, 1010.
 Du Vigneaud, Chandler, Cohn u. Brown 1064.
 Du Vigneaud, Craft u. Loring 1064.
 Du Vigneaud, Deyer u. Harmon 1030, 1064.
 Du Vigneaud, Dorfmann u. Loring 1030, 1064.
 Dye 478.
 Dyer 464, 524, 615, 616, 620.
 Eaton 428, 609.
 Ebbecke 363, 365.
 Ebing s. Krafft.
 Ebstein 245, 327, 562, 622.
 Ebstein, W. 857, 862, 877, 899, 903, 914, 992, 1007, 1010, 1063.
 Ebstein u. Nicolaier 1010, 1065.
 Ebstein u. Sprague 893, 1010.
 Eckard 451, 612.
 Eckenstein, v. 468.
 Ecker 358.
 Eckhardt 1022.
 Eckhardt, H. 4, 20, 27, 31, 35, 175, 321, 327, 329, 330, 332, 336.
 Eckhardt-Ostertag 325, 331, 338.
 Eckstein 173, 310, 337, 615.
 Economo 171.
 Edlbacher 943, 1010.
 Edson, N. L., H. A. Krebs, A. Model 1010.
 Efron 379, 404.
 Egedy 622.
 Eggel 163, 327.
 Eggleton 416, 609.
 Egorov s. Udeles.
 Ehemann 611.
 Ehrenmann 910, 1010.
 Ehrlich 151, 260, 327, 524, 620, 1057, 1062.
 Ehrmann 461, 537, 538, 605, 626, 637.
 Eichhorst 167, 327.
 Eichler 646, 651, 654.
 Eick 797, 802.
 Eickhoff 162.

- Eickstedt, v. 9, 10, 13, 15, 18, 21, 38, 49, 53, 74, 86, 238, 300, 320, 321, 325, 327, 335, 339.
- Eijkmann, C. 747, 749, 750, 804.
- Eijkmann u. Grijs 750.
- Eijkmann u. Vordermann 804.
- Eigenbrodt, v. 257, 327.
- Eimann 391.
- Eimer 785, 805.
- Eimer u. Voigt 804.
- Einhauser s. Schröder.
- Einhorn 794, 802.
- Eisenbrand, Sienz u. Wegel 686, 802.
- Eisenmann 573, 624.
- Eisler 448, 613.
- Eisner 455, 613.
- Eisner s. Wolff.
- Eitel 434, 449, 610, 612.
- Eliason 521.
- Ellinger 453.
- Ellingham 327.
- Ellinghaus 94.
- Ellinghaus s. Stuedel.
- Elsching 527, 537.
- Elschnig, A. 620.
- Elvehjem 991, 1010.
- Elvehjem, Madden, Strong u. Wolley 754, 804.
- Emanuel 316.
- Embden 418, 419, 420, 422, 426, 427, 431, 469, 608, 609, 610, 615, 942, 1010, 1045, 1062, 1063.
- Embden, Salomon, Schmidt 1055.
- Embden u. Schmitz 1062.
- Emerson 484.
- Emery 413, 608.
- Emmerich 82, 93, 147, 153, 202, 325, 327, 330, 331.
- Emmerich s. Hueck.
- Emmerie, A. 774, 803.
- Enderlen 256.
- Endres 470, 615.
- Engel 162, 327, 438, 538, 585, 622, 624, 774, 803.
- Engel, Felicitas 305, 307.
- Enke 21, 89, 266, 268, 269, 270, 283, 300, 321, 327, 332.
- Eppinger 83, 84, 201, 206, 207, 210, 214, 216, 282, 283, 289, 299, 315, 327, 593, 625, 812, 816, 853, 1035.
- Eppinger-Hess 210.
- Epstein, E. 812, 819, 853.
- Epstein u. Lorenz 822, 823, 833, 853, 854.
- Erasmus von Rotterdam 902, 1010.
- Erbsen 471, 615.
- Erikson 321, 404.
- Erkelentz 541, 561, 622.
- Ernst 414, 609.
- Escudero 541, 607, 618.
- Eskuchen 296, 384, 387, 389.
- Esse 611.
- Esser 537.
- Essett 616.
- Essex 435, 610.
- Estes s. Barker.
- Eugster 327, 330.
- Euler, v. 202, 327, 438, 608, 677, 736, 737, 802.
- Euler u. Klussmann 804.
- Evans 427, 442, 447, 450, 609, 612.
- Evans u. Oncken 735.
- Ewald 277, 284, 327.
- Ewell, George H. 1064.
- Eyer 357, 404.
- Faber 175, 327, 459, 504, 618.
- Fabian 504, 618.
- Fässler 93, 147, 289, 327.
- Fahr 152, 164, 327, 524, 620, 899, 1010.
- Fahr u. Stamm 814, 853.
- Falconer 154, 327, 921, 1010.
- Falin 450, 611.
- Falkensamer 620.
- Falkensammer 523, 524, 528, 620.
- Falkenstein 1004.
- Falta 115, 116, 124, 237, 242, 244, 327, 437, 440, 455, 458, 459, 460, 462, 466, 473, 477, 492, 499, 500, 502, 503, 505, 506, 510, 513, 515, 516, 517, 517, 519, 524, 535, 537, 540, 541, 546, 552, 558, 574, 589, 594, 595, 597, 603, 607, 612, 615, 619, 620, 622, 624, 625, 626, 745, 804, 976, 1010, 1053, 1062.
- Falta, Abderhalden, Roona, Block 1052.
- Falta u. Langstein 1062.
- Faltar 475.
- Falter 472.
- Fanconi 155, 327.
- Faning s. Lewis.
- Fasold 687, 802.
- Fasold u. Heidemann 804.
- Fasold u. Peters 802.
- Fattowich 230, 327.
- Faust 1065.
- Faust s. Gaglio.
- Faustka, O. 938, 1010.
- Fawitzki 804.
- Fazekas 428, 609.
- Felix 1045, 1046, 1062.
- Felix u. Teske 1045, 1062.
- Fehling 411.
- Fehlner 571, 624.
- Feigenhamer 625.
- Feigenheimer 592.
- Feil s. Klippel.
- Fein 624.
- Feinberg 400.
- Feinier 605, 626.
- Feissly, M. 999, 1010.
- Feldberg 357, 363, 364, 403, 404.
- Feldweg 94, 335.
- Fell 405.
- Fellenberg 687, 802.
- Fenicia 435, 610.
- Fenz 474, 475, 504, 618.
- Ferante 438, 611.
- Féré, Ch. 328.
- Ferger 508, 619.
- Ferguson 624.
- Ferner 490, 617.
- Fernham 643.
- Fernham s. Marson.
- Ferranini 328.
- Ferrata 235, 328.
- Feroers 51, 102, 311, 328.
- Ferromini 70.
- Feulgen 469, 616, 808, 809.
- Feulgen, R. 1010.
- Feulgen-Rossenbeck 940, 1010.
- Feyertag 473, 615.
- Fierngling 1066.
- Fierz 361, 404.
- Fiessinger, N. u. M. Roux 1010.
- Fine s. Myers 965.
- Fink, C. J. 1010.
- Fink u. Hoerburger 640, 654.
- Finkelstein 154, 311, 328.
- Fischel 328.
- Fischer 528, 533, 590, 620, 621.
- Fischer, A. W. 524, 530, 538, 617, 620, 820.
- Fischer, E. 12, 16, 34, 35, 102, 265, 321, 328, 563, 857, 933.
- Fischer, G. H. 220, 328.
- Fischer, H. 158, 195, 287, 328, 624.
- Fischer, Hans 627, 629, 630, 631, 634, 635, 638, 640, 641, 654.
- Fischer, K. 327.
- Fischer, L. 220.
- Fischer, Ö. 328.
- Fischer s. Baur.
- Fischer, W. u. Brettauer 1010.
- Fischer u. Duesberg 640.
- Fischeru. Hilmer 634.
- Fischer u. Libowitzsky 640.
- Fischer s. Kartagener.
- Fischer s. Scott.
- Fischer, E. u. E. Suzuki 1034, 1063.
- Fischer, H. s. Willstädter.
- Fischler 460, 588, 614, 624.
- Fisenmann 616.
- Fishberg, A. M. 1010.
- Fitz 473, 615.
- Flatau 313.
- Flatow 270.
- Fleckenstein 604, 619, 626.

- Fleischer 233, 280, 283, 321, 335.
 Fleischer, J. 23.
 Fleischmann 154, 328.
 Fleischmann u. Salecher 1010.
 Fleschi s. Rohr 761.
 Fletscher 457, 585, 609, 610, 614, 624.
 Fliess 239, 328.
 Flinn, L. 605, 626.
 Flippin 447, 612.
 Florentin 612.
 Focken 151, 170, 325, 328, 334.
 Fölling, Asbjörn u. K. Closs 1062.
 Föllner 625.
 Förster 455, 613.
 Foerster s. Bumke.
 Foglia 442, 479, 480, 610, 616.
 Folin 455, 613, 671, 802, 927, 951, 953, 956, 963, 964, 1010.
 Folin s. Speck.
 Folin, O., H. Berglund, C. Derrick 1010.
 Folin u. Denis 932, 1010.
 Folin u. Schaffer 933, 1010.
 Folin, O., H. Wu 1010.
 Foran 404.
 Forbes u. Keith 1020, 1066.
 Forges 471.
 Fornet 567.
 Forro 533, 621.
 Forsberg 832, 854.
 Forschbach 804.
 Forsgren 414, 609.
 Forssner 610.
 Fortunato, A. 1010.
 Fowler 540, 622.
 Frada, G. 1010.
 Fränkel, A. 162, 328.
 Fränkel, E. 403.
 Franchini, A. 1010.
 Franceschetti 156, 197, 265, 295, 328.
 Francescetti 4.
 Franconi 786, 803, 805.
 Franck 413, 608, 804.
 Franck, El. 1060.
 Frank 180, 206, 208, 210, 215, 216, 234, 283, 540, 592, 605, 606, 614, 622, 625.
 Frank, E. 289, 328, 460, 592, 626.
 Frank u. Schittenhelm 962, 1010.
 Franke 207.
 Franke, B. 597.
 Frankenthal 1064.
 Frankl 178, 328.
 Frantz 606, 626.
 Frappoli 755.
 Frayse u. Levis 1030.
 Frede 34, 287, 328.
 Fredric 296, 328.
 Freeman 342, 358, 376, 394, 395, 396.
 Freeman-Dahl 831.
 Freerksen 99, 146, 147, 328.
 Frenzel 196, 328.
 Frerichs 245, 328, 538, 620, 621.
 Freud, J. 326, 328.
 Freudenberg 441, 612, 822, 824, 853.
 Freund 913, 1010.
 Freund, W. A. 4, 316, 328.
 Frey 201, 202, 328.
 Frieboes 321.
 Fried, C. 1010.
 Friedberg 156, 328.
 Friedemann, A. 52, 328.
 Friedenthal 50.
 Friedjung 153.
 Friedmann 469, 615.
 Friedmann, E. 1062, 1063.
 Friedmann s. E. Meyer.
 Friedreich 90, 292, 526.
 Fries 346, 347, 405.
 Frischeisen-Köhler 268, 269, 290, 323, 339.
 Fröhlich s. Holst.
 Fröhlich s. Papageorge.
 Fromageot 1031, 1033, 1064.
 Fromelt 620.
 Fromherz 1062.
 Fromherz, Böhm u. Hermanns 1043.
 Fromherz u. Hermanns 1043, 1062.
 Froment 450, 613, 621, 624.
 Frommelt 526.
 Fronius 616.
 Fronius s. Kerpel.
 Frontali 755, 805.
 Frugoni 388, 389.
 Frugoni-Macchetti 474, 615.
 Fry 439, 445, 478, 611, 616.
 Fuchs 200, 1010.
 Fürbringer 1028, 1065.
 Fürst 268, 269, 323, 328.
 Fürth 600, 626, 803.
 Fürst, Th. 303.
 Funk 750, 755, 803.
 Funnell 669, 802.
 Futcher, P. B. 877, 912, 972, 1010.
 Gabbe 464, 615.
 Gabbe, Horst, Wallis 765, 804.
 Gabriel 35, 323.
 Gaebler 665, 802.
 Gaegtgens 775, 798, 799, 800, 801, 803.
 Gänßlen 91, 156, 220, 234, 311, 312, 328, 792, 804, 918, 1010.
 Gänßlen, Lambrecht u. Werner 328, 333.
 Gaerdstam 948, 1010.
 Gärtner 292, 328, 516, 517, 619.
 Gagey 641.
 Gaglio 1024, 1065.
 Gaglio, Faust, Pohl, G. Klemperer u. Tritschler 1024.
 Gairdner 914, 915, 1010.
 Galant 50, 74, 328.
 Galdston s. Sealock.
 Galen 857, 879.
 Galenus 1010.
 Galinowski 1010.
 Gallagher 357, 404.
 Galton 29.
 Ganiblo 680, 802.
 Gamble, Roß Tisdall 680, 802.
 Ganter 281, 313, 328.
 Gardner 275.
 Gardner s. Starr.
 Garrod 15, 252, 633, 1034, 1050, 1062.
 Garrod, A. B. 857, 862, 877, 879, 889, 890, 897, 898, 909, 915, 916, 921, 924, 954, 970, 977, 991, 1011.
 Garrod u. Hurlley 1063.
 Garry, R. C. 944, 1011.
 Gatzweiler 504, 619.
 Gaucher 812, 816, 853.
 Gavazzeni 513.
 Gavazzoni, L. 619.
 Gay 379, 404.
 Gayet 480, 614, 616.
 Gebauer 599, 625.
 Gebert 222, 328.
 Gebhard 458, 614.
 Gebhardt 1062.
 Gebhardt s. Maraczewski.
 Geelmuyden 428, 430, 466, 608, 609.
 Gehri 230, 328.
 Geiger 596, 625.
 Geiling 624.
 Geipel 202.
 Geisler 167, 328.
 Geißler 95, 266, 328.
 Gelmann 635, 654.
 Gelpke 197, 328, 348.
 Gemmill 429, 430, 609.
 Gennes, L. de 918, 924, 1011.
 George, St. 400, 405.
 Georgi 265, 328.
 Gerendasi 230, 328.
 Gerhard 471, 615.
 Gerhardt 207, 328.
 Gerhardt u. Schlesinger 1019, 1066.
 Gerhartz 705.
 Gerl 455, 613.
 Gerlach 39, 314, 321, 328, 365.
 Gerlach-Lüneburg 57, 321, 328.
 Géronne u. Morgan 1002, 1011.
 Gerstel 833, 834, 836, 854.
 Gesellevic 290, 328.
 Geyelin 558, 622.
 Geyer 186, 299, 328.
 Gibson u. Kersley 913, 1011.

- Giese 34, 321.
 Gigante 804.
 Gigon 254, 289.
 Gigon, A. 7, 9, 13, 16, 25, 51, 87, 101, 111, 302, 304, 314, 321, 323, 511, 584, 619.
 Gildemeister-Haagen-Waldmann 328.
 Gilette 474, 615.
 Gilfort 298, 328.
 Gilland, J. M., J. F. Story 1011.
 Gillray, James 858.
 Gins 259, 262, 328.
 Gloor, van 620.
 Giovanni, de 50.
 Girons, St. 348, 367, 404.
 Gissel 488, 617.
 Gläsmser 73, 328.
 Glanzmann 109, 156, 237, 316, 323, 804.
 Glanzmann s. Abbott.
 Glaser 612.
 Glaßberg 583, 624.
 Glatzel 3, 244, 317, 328, 339, 691, 801, 802.
 Glénard 506, 619.
 Glennard 381.
 Glenny 260, 338.
 Glett 625.
 Göppert 467, 615.
 Goerke 329.
 Gött u. Becker 834.
 Goette 162.
 Gohrbrandt 597, 625.
 Gohrflam 270, 272, 275, 329.
 Golding, Bird 1065.
 Goldscheider 272, 279, 280, 302, 329, 885, 1011.
 Goldstein 451, 612.
 Goltz 412, 608, 610.
 Goor, van 513.
 Gordon 172, 372, 461, 614.
 Goreczky 265, 329.
 Gorr 469, 615.
 Gottberg 271, 272, 329.
 Gottlebe 547, 622.
 Gottron 101, 298, 329, 351, 404, 641.
 Gottron u. Ellinger 641, 642, 654.
 Gottschaldt 278, 329.
 Gottschalk 430, 469, 562, 563, 564, 598, 616, 622, 625.
 Gottstein 3, 22, 267, 321, 329, 487, 617.
 Gottstein u. Martius 3.
 Gould 196.
 Gowens 182, 329.
 Graber 615.
 Grabfield 1011.
 Graefe, v. 527.
 Gräfenberg 256.
 Grafe 244, 247, 329, 331, 340, 406, 426, 428, 435, 451, 452, 456, 463, 464, 465, 466, 467, 473, 474, 477, 487, 492, 519, 520, 529, 537, 542, 562, 563, 566, 583, 590, 594, 596, 604, 607, 608, 610, 611, 612, 615, 617, 622, 623, 624, 625, 626, 661, 662, 674, 801, 802, 803, 1011.
 Grafe, E. 550, 552, 554, 559, 609, 614, 620.
 Grafe, Ed. 527, 528, 620.
 Grafe u. Koch 661.
 Graham 524, 620, 624, 625, 1004, 1011.
 Graham Lusk 662.
 Grant 365, 473, 615.
 Graves 202, 324.
 Gray 559.
 Graybill 520, 620.
 Gray u. Grabfield 1011.
 Grayzel 437, 610.
 Grebe 787.
 Green u. Mellanby 740, 804.
 Green, Morris, Cahill, Brand 1036, 1064.
 Greenburgh 347, 405.
 Greenfield 900.
 Greiff 463, 598, 625.
 Greig 751, 803.
 Greigs 706.
 Gremmels 480, 608, 616.
 Grenet 458, 614.
 Greving 330.
 Grey 473, 616.
 Greesinger 4, 308, 329.
 Griebhaber 475, 615.
 Griffith 838, 854.
 Grigant s. Brodin.
 Griggs 620.
 Grijns s. Eijkmann.
 Grimm 85, 329.
 Grober 36, 300, 321, 329.
 Groedel 329.
 Groer, v. 303.
 Groh 154.
 Groll 152, 153, 329.
 Groos 329.
 Groß s. Clemens.
 Groß u. Allard 1050, 1052, 1062.
 Grosser 256, 329.
 Großfeld 178, 329.
 Grote 8, 9, 19, 25, 30, 36, 49, 51, 183, 301, 314, 316, 321, 329, 440, 458, 485, 487, 519, 541, 573, 583, 612, 614, 617, 623, 804.
 Grote, L. 547.
 Grote, R. 551.
 Grotel 87.
 Grotepaß, W. 634, 654.
 Grotepaß u. Revers 631, 654.
 Grove 357, 358, 359, 360.
 Grube 329, 804.
 Gruber 166, 200, 245, 329.
 Gruehl 351, 405.
 Grünbaum 615.
 Grüneberg 32, 33, 329.
 Grünewald 645.
 Grütz 783, 839, 854.
 Gruhle 196, 329.
 Grunbaum s. van Crefeld.
 Grutternik 1062.
 Grund u. Bachlechner 645.
 Grunke u. Otto 762, 804.
 Gsell 94.
 Gudzeit 857.
 Gudzent 245, 246, 247, 252, 325, 329, 333, 335, 337.
 Gudzent, F. 857, 905, 906, 925, 930, 946, 954, 962, 966, 1002, 1007, 1011.
 Gudzent u. Holzmann 910, 1011.
 Gudzent u. Keeser 1011.
 Gudzent, Wille, Keeser 1011.
 Guelpa 556, 623.
 Günther, H. 3, 4, 19, 24, 28, 29, 85, 321, 322, 323, 329, 336, 632, 633, 635, 637, 639, 643, 645.
 Gürber 680, 801.
 Guérin 261.
 Gütt 20, 34, 322, 331, 334, 337.
 Gueudeville 498.
 Guggisberg 799, 802.
 Guidiceandrea 1065.
 Guillaume 283.
 Guinon 293, 329.
 Gulick 562, 622.
 Gullaunsie 616.
 Gullstrand 744.
 Gundermann 228, 330.
 Gurewitsch 269, 270, 329.
 Guske 255, 290, 329.
 Gutstein 647.
 Guttentag 971, 1011.
 Guttman 173, 174, 303, 315, 323, 239.
 Guttman, M. 372, 379, 404.
 Guttman, R. 381.
 Gutzeit 25, 86, 96, 321, 325, 327, 329, 795, 802.
 György 358.
 Györgyi s. Szent.
 Gyüre, D. 367, 404.
 Haag 53, 93, 233, 312, 329.
 Haagedorn 329.
 Haagedorn-La Brand 261.
 Haagen s. Gildemeister.
 Haarmann 430, 609.
 Haas 55, 87, 291, 309, 329.
 Haase 120, 329.
 Haberland 37, 163, 321.
 Hach 1056.
 Hackenbroch 175, 329.
 Hackenbruch 193.
 Häntzschel 192, 194, 330.
 Häbler, E. 849, 850, 851, 852, 854.

- Häusler 453, 612.
 Haferkorn 446, 612.
 Hagedorn 455, 566, 567, 613, 624.
 Hagedorn-Zensen 411.
 Haggard 615.
 Haguenau 386.
 Hahn 424, 609.
 Hahn, H. 181, 257, 258, 259, 260, 276, 316, 329.
 Hahn, M. 329, 334, 339.
 Hahn s. Katsch.
 Hajos 400.
 Halban 259, 621.
 Halban-Seitz 334.
 Haldane 471, 615, 664, 665.
 Haldane u. Kennaway 973, 1011.
 Hale 746.
 Hallé 50.
 Hallermann 583, 624.
 Halpern 999, 1011.
 Halsted, J. A. 914, 1011.
 Hamburger 329.
 Hammar 14, 152, 287, 288, 321, 329.
 Hammarsten, G. 1011.
 Hammer 329, 451, 611.
 Hammerschlag 183.
 Hamperl 164, 327, 239, 340, 813, 853.
 Handmann 497, 618.
 Hangarter 92, 151, 175, 176, 326, 329.
 Hanhardt, E. 619.
 Hanhardt, H. 617, 619.
 Hanhart 4, 5, 7, 22, 24, 51, 87, 92, 124, 147, 152, 169, 170, 184, 185, 199, 200, 201, 203, 205, 210, 233, 234, 237, 242, 245, 246, 247, 248, 250, 254, 262, 289, 296, 308, 309, 321, 325, 328, 329, 331, 335, 336, 337, 339, 345, 346, 347, 348, 353, 391, 459, 485, 511, 540, 611, 622, 898, 918, 926, 1011.
 Hanot 310.
 Hanse 14, 91, 321, 330.
 Hansemann, v. 5, 37, 124, 161, 164, 181, 321, 328, 330, 490, 508, 617, 619.
 Hansen 533.
 Hansen, K. 13, 14, 93, 170, 211, 230, 234, 303, 312, 321, 325, 330, 342, 344, 346, 350, 354, 355, 359, 367, 373, 379, 380, 383, 387, 388, 389, 391, 396, 397, 404.
 Hansen, Prof. 388.
 Hansen s. Berger.
 Hansen u. Staa 721, 728, 732, 803.
 Hanser 330.
 Hanson 678, 679, 802.
 Hara 343, 347, 350, 404.
 Harden 424.
 Harding, V. J. 942, 1011.
 Harley 359, 394, 395, 396, 397, 404.
 Harmer 365.
 Harmon s. du Vigneaud.
 Harnapp 605, 606, 626.
 Harpuder 471, 615.
 Harpuder, A. 931, 976, 1011.
 Harpuder, A. u. H. Erbsen 1011.
 Harrasser 75.
 Harring 449, 612.
 Harris 365, 461, 462, 604, 605, 606, 614, 626, 804.
 Harris s. Linder.
 Harrison 362, 374, 404.
 Harrop 447, 612.
 Hart 6, 13, 17, 18, 37, 93, 96, 116, 126, 127, 128, 152, 153, 158, 161, 164, 181, 183, 205, 238, 247, 265, 285, 293, 309, 310, 311, 321, 324, 325, 326, 327, 330, 332, 333, 335, 336, 338, 339.
 Hart u. Tendeloo N. H. 6.
 Hart, McCollum u. Fuller 1066.
 Hartley 327.
 Hartlieb 221, 327, 328, 330, 333.
 Hartmann 7, 321, 233, 447, 572, 612, 624.
 Hartmann, Ph. K. 13.
 Hartner 339.
 Hasenöhl 546.
 Haskins, H. D. 1011.
 Hasselbach, v. 227, 330.
 Hasselbach s. Vogt.
 Hasselbalch 471, 615, 804.
 Hasselwander 330.
 Haßmann 120, 330.
 Hatiegan 705, 804.
 Hatlehol 459, 614.
 Haubensack 196.
 Haumann, W. 641.
 Haun 626.
 Haurowitz, F. 654.
 Haurowitz s. Boas.
 Haurowitz s. Snapper.
 Hauser 163.
 Hausmann u. Arzt 637, 654.
 Havlay 609.
 Hawlay 428.
 Haworth 608.
 Haxthausen 404.
 Hayek, v. I. 160, 256, 330, 337.
 Head 275.
 Heblad 358, 359, 404.
 Hebler 433, 610.
 Heberden 252, 894, 895, 1011.
 Hechler 610.
 Hecht 386, 540, 622.
 Hecker 36.
 Hegnauer 417, 609.
 Heiberg 457, 490, 533, 617, 621.
 Heidenhain, M. 940, 1011.
 Heidemann 745.
 Heidenreich 328.
 Heilmann 349, 548, 614.
 Heilmeyer 683, 801, 802.
 Heilmeyer, L. 932, 945, 1011.
 Heilmeyer u. Plötner 802.
 Heilner 696, 697, 804.
 Heimberger 220, 330.
 Heine 537, 621, 622.
 Heine, L. 528, 537.
 Heinkele 538, 622.
 Heinrich 733.
 Heinsen 432, 433, 610.
 Heinsius 527, 621.
 Heinze 230, 289, 330, 337, 338.
 Heißler 623.
 Heitz, E. 941, 1011.
 Heijl 181, 330.
 Hellbron 296, 330.
 Heller 430, 609.
 Heller, J. 1012.
 Hellerström 585.
 Hellpach 50.
 Helmchen 330.
 Helwig 517, 606, 620, 626.
 Hench, P. S. 862, 863, 875, 878, 885, 889, 891, 904, 905, 912, 913, 954, 994, 996, 997, 998, 1000, 1003, 1004, 1007, 1012.
 Hensch, P. S. u. W. Bauer 2101.
 Hensch, P. S., F. R. Vanzant, R. Nombard 1012.
 Henckel 9, 98, 101, 321, 330.
 Henderson 471, 615, 689, 802.
 Henderson, L. I. 1012.
 Henke 498, 617.
 Henke-Lubarsch 338.
 Henkel 603, 626.
 Henle, J. 4, 16, 25, 321.
 Henle u. Lenz 16.
 Henneberg 200, 330.
 Henning 761, 794, 795, 802.
 Henning s. Morawitz.
 Henry 174, 330.
 Henschen 381, 404, 839, 854.
 Hensel 39.
 Henze 434, 610.
 Hepburn 524, 620.
 Hering 6, 160, 321.
 Herman 222, 332.
 Hermann 211, 605, 626.
 Hermanns s. Fromherz.
 Hermansen 605, 626.
 Herold 443, 447, 611.
 Herrick 435, 610, 611, 616.
 Herrick u. Tyson 955, 1012.
 Herrmann 523, 620.
 Herschan 101, 330.
 Hershey 609.
 Hertel 537.
 Herter 469, 615.

- Hertwig, O. 24, 35, 321.
 Hertz 83, 330.
 Herxheimer 6, 232, 321, 490, 507, 508, 617.
 Herxheimer, G. 619.
 Herzenberg 838, 854.
 Herzfeld-Gormidor 687, 801.
 Herz 330.
 Heß 83, 84, 180, 184, 201, 206, 207, 210, 211, 213, 214, 216, 282, 283, 287, 289, 298, 299, 315, 330, 451, 1012.
 Heß Taysen 721, 729, 730, 755, 759, 803.
 Heß, s. Eppinger.
 Heß s. Windaus.
 Heß u. Sullivan 1032, 1064.
 Hester 363, 404.
 Hetenyi 520, 620.
 Hetvall 566, 624.
 Heubner 635, 647.
 Heubner, W. 1042, 1066.
 Heupke 678, 784, 792, 802, 804, 912, 1012.
 Heupke und Thill 785, 804.
 Heydemann 610.
 Heyken, R. 830.
 Heymann, R. 1053, 1062.
 Heynemann 532, 621.
 Hickmans u. Smellwood 1064.
 Higgins 414, 609, 1012.
 Hill, L. C. 877, 885, 889, 890, 910, 913, 954, 994, 1012.
 Hijmans v. d. Bergh 570, 607.
 Hilgenriner 175, 330.
 Hill 2, 66, 404.
 Hillenbrand 205, 337.
 Hiller 220, 228, 248, 320, 331, 334, 338, 451, 452, 460, 612, 614.
 Hilmer s. Fischer.
 Hilterhaus 218.
 Himsworth 486, 559, 572, 607, 617, 623, 624.
 Himwich 412, 428, 608, 609.
 Hinch 469.
 Hindhede 673, 678, 801.
 Hintze, 768, 801.
 Hippokrates 7, 321, 322, 857, 879, 913, 1012.
 Hirsch 203, 616.
 Hirsch, A. 1012.
 Hirsch, C. 1062.
 Hirsch, O. 330.
 Hirsch, S. 330.
 Hirschberg 527, 621.
 Hirschfeld 170, 211, 227, 310, 325.
 Hirschfeld s. Birch.
 Hirßfeld 170, 258, 259, 260, 261, 262, 330.
 His 4, 13, 24, 180, 248, 321, 330.
 His, W. A. 1012.
 Hitzemberger 518, 620.
 Hjärne 459, 540, 614, 622.
 Hochstetter 854.
 Hochstetter u. Veit 832.
 Hochstetter-Veit 838.
 Höcker s. Darwin.
 Hoede 325, 330.
 Höfer 833, 854.
 Höglner 454, 612.
 Hoegler 912, 926, 1003, 1012.
 Höjer 86, 330.
 Hoepfner 229, 230, 330.
 Hoepfner, s. Jaensch.
 Hoerburger s. Fink.
 Hoeßlin 804.
 Hoeßlin, v. 86, 272, 321.
 Hoff 210, 211, 220, 330, 453, 456, 457, 459, 476, 529, 540, 612, 614, 621, 622.
 Hoffa 896, 1012.
 Hoffa u. Wollenberg 1012.
 Hoffmann 13, 196, 197, 202, 284, 434, 443, 447, 452, 454, 506, 610, 611, 612, 621.
 Hoffmann, A. 2, 619.
 Hoffmann, E. 450.
 Hoffmann, F. A. 321.
 Hoffmann, H. 277, 278.
 Hoffmann, H. F. 330.
 Hofmann 455, 529, 613.
 Hofmeier 325, 330.
 Hofmeier, s. Braun.
 Hofmeister 467, 615, 733, 804, 1066.
 Hofmeister, F. 967, 1012.
 Hofstätter 87, 330.
 Hogben, Lancelot Worell, Zieve 1057, 1062.
 Hoke 330.
 Holbrook, W. P. u. H. D. Haskin 1012.
 Holfelder 164, 330, 340.
 Holland u. Schürmeyer 639.
 Holländer, Eugen 858.
 Holler 902.
 Holló 230.
 Holló-Weil 230, 330.
 Holm 573, 624.
 Holmes 429, 609.
 Holmes s. Ostern.
 Holst 459, 516, 540, 622.
 Holst, J. 619.
 Holst u. Fröhlich 761, 804.
 Holsti 1066.
 Holthusen 173.
 Holtz 437, 455, 610, 613.
 Holub 182, 330.
 Holzhausen 803.
 Holzhausen v. 325.
 Holzhausen, v. s. Braun.
 Hooker 349, 404.
 Hopkins 374, 609, 733, 804.
 Hopkins, F. G. 1012.
 Hopmann 173.
 Hopmann s. Schlesinger.
 Hoppe-Seyler 609, 610, 627, 654.
 Horbaczewski, J. 939, 1012.
 Horneck 345, 346, 404.
 Horst s. Gabbe.
 Horster 266, 330, 497, 501, 618.
 Hortley 1034.
 Hoske 5, 321.
 Hoske u. Paul 672, 802.
 Hoskins 463.
 Hotz u. Rohr 726, 729, 730, 804.
 Houssa, P. 619.
 Houssay 434, 436, 441, 442, 445, 451, 458, 478, 480, 482, 509, 513, 533, 610, 612, 614, 616, 619.
 Howard 467, 535, 615, 621.
 Howe s. Wolbach.
 Howes 405.
 Howland 606, 626.
 Howland-Campbell 605.
 Hoygaard 470, 615.
 Huber 367, 368, 374, 404, 896, 1012.
 Huchard 310, 330.
 Hudson 453, 613.
 Hübener 220, 334.
 Hübner 36, 288.
 Hüchtemann 178.
 Hueck 8, 13, 19, 23, 24, 82, 93, 99, 147, 153, 180, 185, 238, 287, 305, 306, 309, 310, 311, 322, 325, 330, 331, 733.
 Hueck-Emmerich 70, 89.
 Hueppe 3, 23, 322.
 Hürthle s. Katsch.
 Hüttl 597, 625.
 Hufeland 4, 308, 330.
 Huffmann 746.
 Hughes 172.
 Hulds 616.
 Hultsey 501, 618.
 Humboldt, A. v. 1048.
 Hunt 533, 621.
 Huntington 172, 174, 284, 336.
 Huntsmann 609.
 Huppert 256.
 Hurler, Gertrud 849, 854.
 Huß, M. 1012.
 Husslerl 322.
 Huter 50.
 Huth 330.
 Hutton 597, 625.
 Hyde 259.
 Hymans van den Bergh 631, 654.
 Ickert 94, 314, 330.
 Ide 615.
 Idelberger 294, 330.
 D'Ignazio u. G. Sot Hgin 1065.
 Ihéré 629.
 Ikemi 9, 322.
 Ilzhöfer 804.

- Isaac 484, 489, 498, 512, 516, 518, 534, 540, 546, 562, 563, 593, 594, 595, 604, 607, 608, 620, 622, 623.
Issekutz 612.
- Jacksen 451.
Jackson 351, 405.
Jackson u. Block 1030, 1064.
Jacob 484, 601, 602, 603, 617, 626.
Jacobi 487, 488, 538, 617, 626.
Jacobs 404.
Jacobson B. M., 913, 1012.
Jacobson u. Oberg 972.
Jacobsthal 805.
Jacoby u. G. Klemperer 1063.
Jacof 516, 619.
Jacono 458, 614.
Jacquelin-Bonnet 218, 330.
Jadassohn 334, 348, 357, 358, 359, 361, 372, 385, 386, 404.
Jäckli 120, 154, 330.
Jaeger 138, 140, 141, 331.
Jaeger, F. 149.
Jäkle 694, 802.
Jaensch, B. 13, 19, 48, 50, 53, 86, 228, 229, 230, 239, 241, 265, 269, 275, 276, 280, 286, 289, 290, 300, 311, 316, 317, 322, 330, 331, 332, 334, 335, 832, 854.
Jaensch, P. A. 331.
Jaensch, W. 331.
Jaensch-Hoepfner 230.
Jaensch-Hoepfner-Wittneben 320.
Jaffé 127, 331, 387, 388, 389, 390, 394, 398, 404.
Jaffé, M. 1043.
Jaffé u. Baumann 1032.
Jaffé s. Blumenthal.
Jahn 47, 83, 87, 88, 102, 103, 309, 331.
Jahoda 588, 624.
Jahreis 160, 180, 287, 328, 331.
Jakob 331.
Jaksch, v. 635.
Janet 309.
Jannin 590.
Janning 624.
Jansen, P. C. P. 709, 720, 805.
Jaso-Roldan 446, 611.
Jaspers 277, 331.
Jastrowitz 467, 615.
Jeanbran 971, 1012.
Jegoroff 256.
Jensen, N. 624.
Jenssen s. Hagedorn.
Jentsch 195, 196, 331, 334.
Jervell, O. 1012.
Jess 742, 805.
Jesserev 208, 210, 216, 331.
- Jianu 164.
Jiménez Diaz, C. J. Parra, Rodriguez-Minon 1062.
Jirasek 605, 626.
Jislin 270.
Joel 513, 620.
Joffe, D. 1012.
Johannsen 3, 27, 28, 29, 34, 285, 322, 323.
Johannsen s. Morgan.
John 486, 501, 601, 603, 605, 617, 619, 624, 626.
John, J. 513.
Johnson 428, 432, 609, 610.
Johnsson 459.
Johnston 405.
Jokl 420, 461, 609, 614.
Joliffe 454, 611.
Joltrain 310, 331.
Jonas 470, 615.
Jones 246, 331, 349, 509.
Jones, Ch. M. 619.
Jones, W. 1012.
Jones s. Bayne.
Jones s. Bence.
Jones u. du Vigneaud 1030, 1064.
Jonesco M. A. 932, 1012.
Jonesco, M. A. u. A. Popesco 1012.
Jong, de 624, 646, 654.
Jordan 501, 618, 621.
Jordan, W. R. 525, 526.
Joslin, E. P. 1012.
Jores 331.
Joslin 245, 331, 457, 460, 463, 464, 467, 473, 475, 484, 486, 487, 489, 494, 496, 498, 499, 500, 502, 504, 505, 506, 507, 508, 509, 510, 511, 513, 515, 516, 517, 518, 519, 520, 521, 523, 525, 526, 528, 529, 530, 531, 532, 533, 534, 535, 536, 540, 541, 548, 551, 552, 556, 560, 572, 573, 574, 575, 579, 583, 584, 585, 586, 600, 601, 602, 603, 607, 615, 616, 617, 619, 620, 621, 622, 624.
Jost 420, 609.
Jowett 431, 609.
Juda 36.
Judd 621.
Juengling 896.
Jüngling 178.
Junet s. Sciclouff.
Junghanns 203.
Junius 832, 854.
Junkersdorf 242, 331.
Jurewitsch 259.
Jusatz 805.
Just, G. I. 6, 13, 30, 31, 32, 34, 110, 151, 185, 278, 322, 331.
Justin-Besancon et Cachéra 339.
- Kadanoff 29, 322.
Kahane 1065.
Kämmerer 234, 313, 331, 332, 902.
Kämmerer, H. 342, 372, 380, 400, 404, 631, 635, 645, 647, 654.
Kahn 4, 13, 278, 284, 285, 286, 331, 339.
Kahlden, v. 162.
Kahle 230, 331.
Kahler 151, 331.
Kahn s. Broh-Kahn.
Kaijser 379, 404.
Kaiser, B. 500, 618.
Kaiser, v. D. 561, 622.
Kalckar 417, 609.
Kalisko 331.
Kalk 163, 331, 504, 516, 619.
Kalk, H. 365, 404, 619.
Kallos 342, 359, 389, 394, 404.
Kallos-Defner 342, 359, 389, 394, 404.
Kaltenbach 467, 615.
Kapfhammer 1064.
Kaposi 502.
Kappis 400.
Karady 400, 404.
Karger 230, 331, 805.
Karlinski 497, 618.
Karpan 450, 612.
Karplus 99, 331.
Karr 583, 624.
Karrenberg 389.
Karrer 563, 623.
Karrer, P. 737, 803, 805, 937, 1012.
Karrer s. Kuhn.
Karrer, P. u. B. H. Ringier 1012.
Karrer, P., B. H. Ringier, J. Buchi, H. Fritsche u. U. Solmssen 1012.
Karrer, P., G. Schwarzenbach, F. Benz u. U. Solmssen 1012.
Kartagener 168, 178.
Kartagener u. Fischer 833, 854.
Kassell, Cahill u. Brand 1062.
Kashimura 147, 331.
Kastein 586, 624.
Katase 37, 309, 322.
Katsch 486, 504, 566, 567, 585, 595, 599, 619, 624, 625, 1043, 1052, 1053, 1054, 1055, 1056, 1057, 1058, 1062.
Katsch, Halm, Stenner 1056.
Katsch u. Hürthle 1055, 1057.
Katsch u. Mader 1055.
Katsch u. Metz 1055.
Katsch u. Nemet 1046, 1049, 1062.
Katsch u. Salomon 1055.
Katz 254.
Katzin 439, 444, 445, 611.
Kauffmann 146, 334.

- Kaufmann 53, 83, 86, 96, 127, 153, 309, 313, 315, 331, 563.
 Kaufmann, C. 331.
 Kaufmann, E. 233, 331.
 Kaufmann, Elisabeth 215.
 Kaufmann, Luise 127, 331.
 Kaufmann, Prof. 225.
 Kaup 81, 82, 331.
 Kayser u. Breton 974, 1012.
 Kayser y Costa 976, 1012.
 Keeler 346, 347.
 Kehl s. Schmidt.
 Kehrler 4, 173, 174, 310, 331, 333, 681, 801.
 Keil u. Nelson 683, 802.
 Keining 805.
 Keismann 814, 853.
 Keith 238.
 Keith s. Forbes.
 Kellaway 357, 359, 404.
 Keller 453, 612, 715, 803.
 Keller, C. E. 404.
 Kellner 36.
 Kelly 736.
 Kemmerer u. Rose 1030.
 Kemnitz, v. 110, 331.
 Kemp 298, 331, 450, 612.
 Kendall 447, 612.
 Kennedy 178, 331.
 Kent 504, 619.
 Keogh 404.
 Kepler 605, 626.
 Kerb 563, 623.
 Kern 309.
 Kern, A. 371.
 Kern, A. u. E. Stransky 1012.
 Kerpel 616.
 Kerpel-Fronius 476, 477.
 Kersley s. Gibson.
 Keschner u. Davisohn 331.
 Kestermann 497, 504, 561, 596, 603, 618, 623, 625, 626.
 Kestner u. C. Rennen 705, 805.
 Kienboeck, R. 894, 895, 897, 1012.
 Kienle 572, 623, 624.
 Kieser 331.
 Kiessling 417, 609.
 Kihn 98, 331.
 Kikawa 164.
 Kilborn 36, 322.
 Kimmelstiel, P. 872, 993, 1012.
 Kimmelstiel u. Laas 821, 853.
 Kimmelstiel, P. u. Wilson 900, 1012.
 Kindler 626.
 Kipp 218.
 Kirchmair 266, 327.
 Kirk 1049, 1050.
 Kirschner 143, 147, 331, 795, 796, 802.
 Kirschner-Nordmann 320.
 Kirsten 175, 331.
 Kisch 331.
 Kisch, Mohr, Salomon 1024.
 Kisskalt 4, 257, 266, 331, 699, 803.
 Kitchen 625.
 Kittlitz, v. 1066.
 McKittrick 530, 531.
 Kjeldahl 395.
 Klage 270.
 Klages 277, 331.
 Klak 624.
 Klapp 147, 331.
 Klare 4, 266, 289, 295, 305, 314, 331.
 Klare-Böhning 264.
 Klaus 322.
 Klaussner 275.
 Klee 538, 622, 654.
 Klein 197, 328, 450, 469, 566, 612, 618, 1060.
 Klein, O. u. K. Block 1062.
 Klein, R. J. u. S. A. Levison 1012.
 Klein, W. 1012.
 Klein, W. u. A. Rossi 1012.
 Klein, W. u. S. J. Thannhauser, 1012.
 Kleinmann, H. u. H. Bork 1012.
 Kleinschmidt 1062.
 Kleinschmidt, O. 903, 1012.
 Kleist 254, 332.
 Klemperer 457, 540, 607, 614, 622.
 Klemperer, G. 931, 1012, 1065, 1066.
 Klemperer s. Gaglio.
 Klemperer, G. u. Soetbeer 1019.
 Klemperer u. Tritschler 1027, 1062.
 Klenk 809, 810, 811, 812, 818, 823, 826, 827, 853.
 Klieneberger 152, 332.
 Klinge, E. 919, 1012.
 Klinge, F. 365.
 Klinge, F. u. H. Rodriguez 1013.
 Klinger 229.
 Klinke 679, 681, 801.
 Klinke u. Leuthardt 688, 802.
 Klinkert 234, 235, 332.
 Klippel-Feil 99, 119, 306.
 Klopstock 361, 404.
 Klostermann 222, 328, 336.
 Klotz 146, 332, 338, 339, 340.
 Knack u. Neumann 704, 805.
 Knack s. Rumpel.
 Knapp 272.
 Knipping 303, 663.
 Knittel 230, 332.
 Knolle 497, 618.
 Knoop 424, 425, 432, 609, 1062.
 Knop 170, 325, 336.
 Knorr 151, 333.
 Knorre, v. 154, 332.
 Kobaryaski 353.
 Koch 170, 332, 352, 400, 586, 610, 625.
 Koch, Brigitte 39.
 Koch, Fr. E. 36, 322, 332.
 Koch, R. 307, 308, 322, 324.
 Koch, Rich. 1, 3, 5, 17, 25, 39.
 Koch, Robert 3.
 Koch, W. 99, 181, 244, 332.
 Koch s. Blanch.
 Koch s. Grafe.
 Koch s. Schmitz.
 Kocher 164.
 Kochmann 537.
 Köhler 176, 280, 349, 447, 516, 613.
 Köhler s. Frischeisen.
 Köhler, V. 619.
 Köhne 815, 853.
 König 519, 618, 620.
 König s. Lederer.
 Königsberger 214.
 Königsdörfer s. Borst.
 Königstein 357.
 Königstein-Wertheim 163.
 Koeneck 538.
 Könnecke 622.
 Koessler 372, 374, 394.
 Kössler 367, 368.
 Kogerer 332.
 Kohl 590, 624, 762, 763, 805.
 Kohlrausch 6, 322.
 Kohmann 805.
 Kojetzny 716.
 Kolb 295, 334.
 Kolisch 557, 623.
 Kolisko 152.
 Kollath 677, 801.
 Kollé 331, 332, 337.
 Kollé, P. L. 619.
 Kollé-Kraus-Uhlenhuth 325, 329, 332, 335, 339.
 Kollé-Prigge 262.
 Kollé-Uhlenhuth 181.
 Koller 28, 29, 259, 295, 307, 332, 77779.
 Koller, F. 944, 945, 1013.
 Koller u. Fuhrmann 805.
 Koller, F. u. F. Leuthardt 1013.
 Koller s. Rohr.
 Kolmer 234, 386, 395, 396.
 Komita, Y. 1013.
 Kommerell 85.
 Konjetzny 163, 324.
 Konschegg, v. 453, 612.
 Koopmann 162.
 Korangyi 610.
 Korbsch 795, 802.
 Korenschevsky 1023.
 Korkhaus 202, 234, 239, 297, 321, 326, 332, 677, 802.
 Korrhaus 115.
 Korth 163, 338.
 Kortum 458, 614.
 Kossel 567.

- Kossel, A. 857, 943, 1013.
 Kosterlitz 609.
 Koster 1062.
 Kosterlig 562.
 Kosterlitzer 623.
 Kotschneff 456, 612, 613.
 Kotake 1040.
 Kovacs 335.
 Kraepelin 4, 284.
 Kraft 418, 609.
 Krafft-Ebing 279.
 Krafka, J. 946, 1013.
 Krainck 594.
 Krainick 433, 610, 625.
 Krallinger 289, 292, 295, 332, 335.
 Kramer 455, 613.
 Kramer s. Vorhaus.
 Krarup 624.
 Kratzenstein 645, 647, 654.
 Kraus 37, 81, 127, 207, 278, 288, 316, 322, 335, 532, 533, 617, 621.
 Kraus, F. 4, 7, 332.
 Kraus, R. 399.
 Kraus s. Kolle.
 Kraus-Brugsch 327, 335.
 Kraus, F. u. Roessle. 7
 Krause 449, 452, 605, 612, 622, 831.
 Krause, H. 561, 623, 626.
 Krauss 225, 286, 287, 298, 971, 1013.
 Krebs 199, 332, 424, 425, 432, 609, 610, 896, 943, 1013.
 Krebs, H. A. u. K. Henseleit 1013.
 Krehl 4, 152, 180, 248, 253, 322, 332.
 Krehl, L. 989, 1007, 1013.
 Krehl-Mering 321, 322.
 Krehl u. Matthes 805.
 Kreiss 275.
 Kressler u. Aegerter 851.
 Kretschmer 4, 7, 9, 13, 48, 50, 52, 53, 54, 57, 60, 66, 68, 70, 72, 73, 74, 75, 80, 82, 86, 88, 89, 91, 96, 101, 102, 110, 111, 113, 115, 123, 238, 266, 267, 270, 277, 278, 280, 284, 289, 290, 300, 314, 321, 322, 323, 332, 345, 488, 617, 1036, 1062.
 Kretz 257, 332.
 Kreuz 175.
 Kreyenberg 186, 189, 229, 230, 316, 332.
 Krichesky 480, 616.
 Kritsch 450, 611.
 Kröner u. Völksen 678, 801.
 Kröning 179, 332.
 Kroetz 805.
 Krogh 543.
 Kroh 6, 332.
 Kroll 300, 332.
 Kroll, A. .F. 400, 404.
 Kronacher 19, 47, 292, 322, 332.
 Kronfeld 322.
 Kropf 596, 625.
 Krückmann 527, 909, 1013.
 Krüger 663, 801.
 Kryzski 351.
 Krynanowskaya 612.
 Krzywicki 275.
 Kubowitz 1048, 1062.
 Kuckenberg s. Zeitz.
 Kühn 18, 32, 34, 203, 322, 332, 334.
 Kühnau 431, 547, 596, 608, 609, 610, 623, 625, 760, 805.
 Kühnau u. Schiering 972, 980, 1004, 1013.
 Kühnau s. Stepp.
 Kühne 4, 99, 332, 1065.
 Kühnel 74, 332.
 Knelz 916, 1013.
 Kuerti u. Györgyi 976, 1013, Kürti, L. 1013.
 Küster 627.
 Kugelmann 245, 472, 616.
 Kuipers, F. C. 1013.
 Kujath 179, 337.
 Külz 245, 426, 562, 609, 623.
 Kümmell 400.
 Kuhn u. Brockmann 737, 803.
 Kuhn u. Desnuelle 805.
 Kuhn u. Karrer 753.
 Kunkel 346, 347, 404.
 Kunz 160, 332.
 Kupfer 592.
 Kuramoto 1013.
 Kuras 83, 300, 332.
 Kuriyama 449, 612.
 Kürsteiner 449, 611.
 Kurze 328.
 Kusakabe 613.
 Kussmaul 536, 537, 538, 622.
 Küster 342.
 Küstner 166, 332, 357, 405 460, 614.
 Küstner s. Prausnitz.
 Kurotechkin 361, 405.
 Kutscher s. Ackermann.
 Kutschera 332.
 Kuttner 504.
 Kylin 234, 332, 464, 492, 513, 517, 518, 519, 618, 620.
 Kydd 573, 624.
 Laas s. Kimmelstiel.
 La Barre 449, 435, 452, 479, 480, 508, 509, 594, 610, 612, 613, 616, 619, 625.
 Labaud 615.
 Labbé, Marcel 461, 487, 492, 516, 519, 521, 530, 559, 563, 607, 614, 617, 618, 620, 621, 623, 626.
 Labbé, M., P. L. Oiolle u. F. Nepveux 1013.
 La Brand s. Haagedorn.
 Lampe-Saupe 152, 332.
 Lafon 609.
 La Forge 467, 615.
 Lageder, K. 633, 654.
 Laguesse 440, 611.
 Lahey 515, 619.
 Laignel-Lavastine 208, 218, 222, 332.
 Lamark 916.
 Lambrecht 91, 234.
 Lambrecht s. Gänslen.
 Lambrechts 453, 459, 611.
 Lami 461, 614.
 Lampe 564, 623.
 Lamson 366, 404.
 Lanari 480.
 Lanceraux 247, 492, 618, 900, 904, 1013.
 Lancet 610.
 Landau 211, 222, 332, 462, 614.
 Landauer, W. 4, 32, 155, 203, 204, 322, 332.
 Landé 505, 507, 619.
 Landenheimer 621.
 Landerer 904, 1013.
 Landergreen 671.
 Landers 842.
 Landis 441.
 Landois-Rosemann 336.
 Landoldt 981, 1013.
 Landry 526.
 Landstein, v. 1052.
 Landsteiner 349, 352, 353, 361, 362, 404.
 Lang 365, 404.
 Lang, F. J. 927, 1013.
 Lang, Th. 332.
 Lange 196, 238, 254, 283, 284, 322.
 Lange, F. 31, 292.
 Lange, J. 4, 80, 244, 322, 332.
 Lange-Cosack 36, 38, 320, 322, 325, 332.
 Lange, de 813, 853.
 Langecker 453, 612.
 Langelaan 332.
 Langen, de 721, 805.
 Langeskjöld 643.
 Langerhans 440, 443, 452, 489, 508, 511, 515, 517, 541, 606.
 Langrod 230, 333.
 Langstein 501, 618, 1040, 1049, 1062.
 Langstein u. Meyer 1062.
 Langenstein 1066.
 Lanyar, Franz 1045, 1046, 1047, 1048, 1059, 1062.
 Lamois 170.
 Lapière 492, 618.
 Lapp 504.
 Lapp, F. W. 619.
 Laquer s. Domagk.
 Laqueur 566, 612, 624.
 Larimore 752.

- Larjansko 637.
 Laroche 348, 367, 404, 1065.
 Lasch 508, 567, 568, 583, 619, 624.
 Lasson 4, 322.
 Laszt 412, 540, 608, 613, 622.
 Lattes 255, 256, 333.
 Lauche 162.
 Laudenheimer 526.
 Lauersen 431, 610.
 Laugier 1013.
 Laur 626.
 Laurence-Moon-Biedl 339.
 Lauritzen 474, 541, 559, 616, 622, 623.
 Lauter 460, 537, 614, 622.
 Lavastine s. Laignel.
 Lavoisier 656, 801.
 Lavrance 413.
 Lawrance 609.
 Lawrence 464, 513, 548, 563, 615, 620, 623, 625.
 Lawson 725.
 Lawton 357, 363, 404.
 Laymon 404.
 Lazard-Kolodny 697, 805.
 Lazard-Kolodny, G., André Mayer 805.
 Lazarus 509, 619.
 Leathes 427, 609.
 Lebert 322, 607.
 Lebzelter, V. 9, 295, 296, 322, 333.
 Le Clerk 475, 616.
 Lecorché 531, 621, 877, 895, 914, 916, 1013.
 Le Coulter 1013.
 Lederle 388.
 Lederer 60, 72, 309, 322, 328, 715, 805.
 Lederer, R. 333.
 Lederer-König, v. 269, 270, 333.
 Leede s. Rumpel.
 Leers 123, 333.
 Leeuwen, van 179, 333, 343, 344, 353, 359, 384, 390, 400, 403.
 Le Gendre 607.
 Le Grand du Saulle 620.
 Lehmann 25, 38, 86, 96, 151, 167, 221, 303, 321, 322, 325, 327, 328, 329, 330, 613, 692, 802, 1013.
 Lehmann, G. 333.
 Lehmann, W. 333.
 Lehmann u. Szakall 692, 802.
 Lehnartz 422, 423, 608, 609, 801, 1025.
 Lehnartz s. Meierhof.
 Lehner 348, 351.
 Lehr 207, 333.
 Lehwirt 450, 612.
 Lehzen u. Knauss 848, 854.
 Leichtenstern 503, 618.
 Leimbach 165, 333.
 Leimdörfer 471, 473, 616.
 Leloir 431, 454, 609, 610, 612.
 Lemser, v. 114, 115, 483, 484, 617, 622.
 Lendle 446, 612.
 Lenfantin 620.
 Lenhartz 425.
 Lenné 246, 333.
 Lentz 333.
 Lentz, Otto 257.
 Lenz 16, 72, 183, 184, 197, 262, 322, 617.
 Lenz, F. 333, 1013.
 Lenz s. Baur.
 Lenz s. Henle.
 Lenzen 811, 853.
 Leo 802.
 Leono 91, 333.
 Leopold 344, 347, 351, 404.
 Leopold, J. S. 951, 1013.
 Lépine 457, 540, 622.
 Lepkowsky 427, 609.
 Lereboullet 451, 612.
 Lersch 278, 333.
 Lermoyez 384.
 Lesage 310.
 Leschke 210.
 Lesser 296, 333.
 Lessiak, P. 856, 857, 1013.
 Lester, I. Mc 548, 623.
 Letterer 516, 807, 817, 825, 826, 838, 853, 854, 1013.
 Leube 848.
 Levene 467, 615, 857, 934, 936, 1013.
 Levene u. Bass 1013.
 Levene, P. A. u. E. S. London 1013.
 Levene, P. A. u. R. S. Tipson 1013.
 Levie 451, 612.
 Levin 624.
 Levine 91, 333, 359, 404, 461, 478, 613, 616.
 Levis s. Freyse.
 Levis s. Papageorge.
 Levis, H. B., H. Updegraff, D. M. MacGynty 1033.
 Levison, F. 1013.
 Levy 526.
 Levy, E. 403.
 Levy, L. 620.
 Levy s. Magnus.
 Levy s. Roussey.
 Lewandowsky 207, 272, 333.
 Lewin 164.
 Lewis 261, 479, 610, 616, 1036, 1064.
 Lewis, H. B. u. Frayser 1064.
 Lewis, Th. 363, 365, 382, 386, 404.
 Lewis-Faning 327.
 Lewis u. McGinty 1063, 1064.
 Lewy 30, 173, 268, 320, 333, 611, 612.
 Lewy s. Brugsch.
 L'Héritier 1013.
 Lian 744, 805.
 Libowitzsky s. Fischer.
 Lichtenstein 151, 333, 404.
 Lichtwitz 228, 234, 244, 245, 246, 248, 252, 289, 319, 322, 331, 333, 335, 432, 455, 468, 517, 539, 541, 569, 574, 607, 608, 613, 693, 801, 892, 893, 903, 904, 912, 920, 932, 973, 997, 998, 1013, 1020, 1023, 1034, 1036, 1051, 1053, 1062, 1063 1065, 1066.
 Lichtwitz u. Czonitzer 956, 963, 1013.
 Lichtwitz, Liesegang u. Spiro 1013.
 Lichtwitz u. E. Steinitz 885, 1007.
 Lichtwitz u. Thörner 1065.
 Lieb 812, 853.
 Liebig, J. 655, 656, 657, 801.
 Liebmann 532.
 Liek 203.
 Liepmann 268, 270, 333.
 Liesegang, R. E. 1013.
 Liesenfeld 242, 331.
 Lin 181.
 Lindau 204.
 Lindemann 162.
 Linder u. Harris 731, 805.
 Lindquist 803, 805.
 Lindsay 586, 624.
 Lindsay, J. 920, 921, 1013.
 Ling 611.
 Linossier 246, 333, 924, 1013.
 Lipmann 268, 325.
 Lippmann 458, 614, 707, 805.
 Lipross 450, 613.
 Lips 624.
 Lipschitz 972.
 Lipschütz 236, 238, 322, 333.
 Lipschütz, A. 1066.
 List s. Mayer.
 Litten 1013.
 Little 204, 275.
 Liu 605, 606, 626.
 Ljvrager 454, 612.
 Llewellyn 857, 873, 896, 900, 905, 911, 912, 914, 916, 988, 992, 994, 1001, 1003, 1005, 1007, 1013, 1014, 1065.
 Llombart 450, 611.
 Lobo-Onell 607, 947.
 Lobry 468.
 Lochie, L., Maxwell u. R. S. Hubbard 1013.
 Locke 363.
 Loeb 447, 468, 476, 612, 616.
 Loebel 428, 609.
 Loebell 289.
 Loeffler 291, 645.
 Löffler, W. 1013.
 Löffler, W. u. F. Koller 855.
 Löffler-Meggendorfer 173.
 Löhlein 175, 219, 226, 265, 333.

- Löhr 434, 458, 610, 614.
 Loeschke 95, 333.
 Loeser 434, 449, 610, 612.
 Löwenstein 333.
 Loewi 208.
 Löwi 268, 277, 333, 482, 616.
 Löwy 333, 785, 805.
 Loewy u. Neuberg 1032, 1037, 1063, 1064.
 Lohmann 36, 211, 320, 325, 333, 415, 416, 418, 422, 424, 608, 609, 611.
 Lohmann K. 942, 1013.
 Lohnstein 455, 613.
 Lombroso 805.
 Lombard 530, 621.
 Lombrose, U. 619.
 Lombroso 508.
 Lommel 1025, 1065.
 Lommel, Mohr, Salomon 1025.
 Loncope 620.
 London 453, 456, 612, 613.
 Long 439, 442, 444, 447, 448, 478, 531, 612, 616, 621.
 Longcope 516.
 Looser 333.
 Lopie 440, 612.
 Lorant 92, 472, 616.
 Lorenz 282, 742, 805, 1058, 1062.
 Lorenz s. Epstein.
 Loring s. Du Vigneaud.
 Lorrain 116, 120.
 Lorente, L. 635.
 Lorrente u. H. Schölderer 633, 654.
 Lorry 615.
 Loser 179.
 Lottig 270, 299, 333.
 Lotze 7, 126, 322, 333.
 Loucks 626.
 Louvet 458, 614.
 Love 343.
 Lovelock 624.
 Lubarsch 31, 152, 333, 498, 617.
 Lubarsch-Ostertag 338.
 Lubarsch s. Henke.
 Lubosch 27, 47, 256, 288, 333.
 Lucadous, v. 446.
 Luck 709.
 Lucke 164, 434, 436, 513, 533, 610, 620.
 Lucke, H. 943, 957, 971, 976, 1013.
 Lucken, B. 1014.
 Lücke 610.
 Luckner 710, 711, 805.
 Luff, A. P. 900, 911, 912, 914, 915, 916, 1014.
 Luithlen 399, 786, 805.
 Lukian v. Samosate 859.
 Lunde 802.
 Lucodou 612.
 Ludwig 453.
 Ludwig, C. 609.
- Lüneburg s. Gerlach.
 Lukens 430, 445, 447, 450, 478, 610, 612, 616.
 Lundbaeck 605, 626.
 Lundberg 618.
 Lundsgaard 420, 422, 453, 609, 612, 615.
 Lusk 426, 428, 609, 610.
 Lusk, Graham 695, 802.
 Lustig 260.
 Lühje 1024, 1065.
 Lüthy 173, 333, 637, 638, 654.
 Lühgerath 266, 333.
 Lutz 202, 333.
 Luxemburger 172, 252, 292, 333.
 Lwoff 173, 333.
 Lynch 179.
 Lyon 170, 310, 333, 351, 598, 625.
- Maase 460, 532, 614, 621, 646.
 Maase u. Zondek 705, 706, 707, 708, 805.
 Macchetti s. Frugoni.
 Mac Cleneham 605, 626.
 Mac Donald 295.
 Mächboeuf 594, 625.
 Mackenzie 170, 333, 355.
 Maclan 601, 626.
 Maclaren 540, 622.
 Maclean 540, 607.
 Macleod 427, 428, 430, 440, 452, 466, 475, 565, 608, 609, 611, 612, 614, 624.
 Macleod u. Knapp 973, 1014.
 Maddock 413, 608.
 Mader s. Katsch.
 Magassy, v. 414, 609.
 Magath 435, 446, 478, 610, 616.
 Magee 412.
 Magenta 612.
 Mager 608.
 Magg 172.
 Magnus 333.
 Magnus Huß 923.
 Magnus-Levy 473, 616, 921, 1014, 1036.
 Magnus-Levy u. His 957.
 Magnussen 605, 626.
 Maher 530, 621.
 Maier, D. 625.
 Maier-Weinertsgrün 592, 594.
 Mainzer 30, 322, 333, 513, 620.
 Major 503, 517, 518, 526, 529, 618, 620, 621.
 Makino, K. 1014.
 Malaisé, v. 98.,
 Malden s. Dixon.
 Maleranaia 454, 613.
 Malherbe s. Weil.
 Mall 83, 238, 333.
 Mallinckrodt, von 631, 632.
 Malsburg, v. d. 47, 333.
 Maltby 606.
- Malten 583, 624.
 Mancke u. Seggel 795.
 Mandelbaum s. Brill.
 Mangold 159, 333.
 Manizade 1014.
 Mankowsky-Czerny 173
 Mann 98, 435, 446, 450, 488, 610, 611, 612, 616.
 Manoiloff 256.
 Mansfeld 296, 625.
 Mansfeld u. Hamburger 696, 805.
 Manson 721, 803, 805.
 Manusova s. Udeles.
 Manussowa 612.
 Manwanring 363, 368.
 Manz 296, 333.
 Marannon 218, 222, 333, 493, 518, 618, 620.
 Marble 530, 540, 621.
 Marcet 933.
 Marchal de Caloi 497, 618.
 Marchant 127, 322, 333, 490, 1014.
 Marchionini 93, 312, 336, 338.
 Marchionini s. Rost.
 Marco J. de Marconi, F.
 Marcolongo, F., O. Maestri, 1014.
 Marcovinci 471, 616.
 Marcozzi 641, 654.
 Maresch 91, 333.
 Marfan 156.
 Margulies 687, 802.
 Marie 90.
 Marie, Rierre u. Struempell 989, 1014.
 Marine 442, 611.
 Marinesco-Bruch-Buttu 222, 333.
 Mark 410, 430, 443, 593, 608, 625.
 Markee 432, 610.
 Markert 601, 602, 603, 626.
 Markin 405.
 Markoff 605, 626.
 Markon 347.
 Markowitz 427, 428, 609.
 Marks 609, 613.
 Marsa 626.
 Marsh 546, 547, 556, 557, 558, 623.
 Marshall 336.
 Martens 634, 654.
 Mainer 641.
 Martin 53, 74, 126, 241, 333, 547, 623.
 Martin, R. 308, 334.
 Martin s. Böger.
 Martini 215, 334, 798, 802.
 Martini, P. 1014
 Martius 3, 4, 5, 6, 18, 19, 24, 25, 30, 31, 47, 128, 160, 180, 182, 183, 302, 311, 322, 324, 335, 424, 425, 609.

- Martins s. Gottstein.
 Martos 258, 334.
 Marx 75, 101, 116, 124, 126, 161, 222, 238, 239, 241, 258, 262, 317, 322, 334, 462, 476, 614.
 Massa 589, 624, 643.
 Mason u. Fernham 646, 649, 654.
 Massa 605.
 Massa u. Schreus 638.
 Maßlow 82, 334.
 Masnelli 622.
 Master 609.
 Masugi 362, 405.
 Matejka 1053.
 Mathes 50, 74, 96, 102, 110, 147, 167.
 Mathes, P. 4, 147, 334.
 Mathes-Curschmann 167.
 Mathien, L., L. Colleson, u. G. Girard 1014.
 Matsumoto, S. 1014.
 Matsutani 623.
 Mattauschek 200.
 Manca 455, 613.
 Mangeri 637, 654.
 Maurer 626.
 Mauriac 607.
 Mauthner 369.
 Mauz 98, 241, 313, 314, 334.
 Mayer, A. 101, 102, 110, 147, 167, 240, 241, 263, 289, 1028, 1065.
 Mayer, R. L. 348, 350, 361, 405.
 Mayer, Robert 656, 802.
 Mayer-List 146, 218, 220, 234, 334.
 Mazzocco 610.
 McCarty 896, 1014.
 McCance 476, 477, 513, 616, 620.
 McClure 896, 1014.
 McConnell 389.
 McEwen, Currier, J. J. Bunin, R. C. Alexander 1014.
 McKean 500, 618.
 McKittrick 621.
 McLeod 669, 803.
 McLeod, Lovell u. Davidsohn 706, 803.
 McMunn 627.
 McVahlteich 669, 802.
 Mead 357, 405.
 Medak 474, 616.
 Medes 1031, 1045, 1062, 1064.
 Medvel, C. V. 955, 1014.
 Meggendorfer 35, 172, 254, 320, 322, 332, 334.
 Meggendorfer s. Löffler.
 Meier-Blaauw 283, 334.
 Meierhof u. Lehnartz 1024.
 Meirowsky 296, 334.
 Meissner, G. 1065.
 Mekla, J. 1014.
 Melkersson 645, 654.
 Meller 164.
 Melvin u. Andrews 1064.
 Melzer 162.
 Mendel 30, 252, 944.
 Menger 343.
 Mensching u. Schick 764.
 Mentzingen, v. 254, 334.
 Merck, E. 563.
 Mering, v. 439, 453, 489, 612, 617.
 Mering s. Krehl.
 Mering u. Minkowski 991.
 Merklen 813, 818, 853.
 Merten 640, 654.
 Metalnikov 60.
 Metz s. Katsch.
 Meulengracht 507, 619.
 Meyenburg, von 901.
 Meyer 442, 597, 612, 613, 625.
 Meyer, A. 178.
 Meyer, E. 805, 1033, 1062, 1064.
 Meyer, E u. Friedmann 1041.
 Meyer, F. 690, 802, 803, 805.
 Meyer, F. A. 455.
 Meyer, F. B. 619.
 Meyer, H. H. 283, 334.
 Meyer, J. 903.
 Meyer, K. H. 410, 608, 623.
 Meyer, L. F. 312, 334.
 Meyer, P. 504.
 Meyer, R. 815, 853.
 Meyer, Selma 166.
 Meyer-Betz 631, 654.
 Meyer s. Schenk.
 Meyerding 621.
 Meyerhof 418, 419, 420, 423, 429, 608.
 Meyerhof, O. 942, 1014.
 Meythaler 413, 435, 450, 455, 456, 461, 487, 488, 603, 605, 608, 610, 611, 612, 613, 614, 617, 626.
 Michaelis 1014.
 Michaelis u. Rona 801.
 Michalowsky 450, 611.
 Micheel 608.
 Micheli 645.
 Micheli u. Dominici 637, 639, 645, 654.
 Michels 34, 322.
 Miescher 136, 405, 566.
 Miescher, F. 847, 936, 943, 1014.
 Milella 597, 625.
 Milford 388, 404.
 Miller, H. 434, 347, 351, 441.
 Milli 81.
 Mills 50, 334, 475, 616, 1065.
 Milowidow, P. F. 1014.
 Milroy 310, 334.
 Milter 612.
 Minkowski 246, 247, 252, 334, 426, 427, 439, 440, 453, 481, 489, 501, 565, 572, 590, 609, 611, 612, 616, 617, 624, 625, 892, 894, 905, 910, 916, 179, 919, 920, 921, 961, 962, 1007, 1065, 1066.
 Minnibeck, H. 1014.
 Minor 275, 334.
 Minot 535.
 Minouchi 449, 612.
 Mironescu 164.
 Mirsky 433, 610, 613.
 Mish 624.
 Mißke 524, 620.
 Mitchell 1064.
 Mitroy 31.
 Mittelbach 1052, 1062.
 Mittmann 29, 295, 307, 322.
 Miura 609.
 Miyauchi 147, 334.
 Mjassnikow 87.
 Moebius 4, 98, 802.
 Möbius u. Nolte 802.
 Moellendorf, W., v. 1014.
 Moellenhoff 66, 334.
 Mönkeberg 521.
 Moerner, K. A. H. 1035, 1062, 1063.
 Mohr 154, 157, 322, 334, 456, 614.
 Mohr s. Dunlop.
 Mohr s. Kisch.
 Mohr u. Salamon 1065.
 Mohr-Staehelin 338.
 Moldovan 359, 405.
 Molineus 617.
 Moll 739.
 Moll, Domagk u. Laquer 740, 805.
 Mollaret, P. 30, 322.
 Möller 430, 609.
 Möller s. Blixenkrone.
 Mollnar u. Hetenyl 694, 802.
 Mommsen 94, 334.
 Monguio 468, 610, 616.
 Monis s. Green.
 Moon s. Laurence.
 Moore, Norman 462, 614, 746, 805, 900, 907, 908, 1014.
 Mora 4.
 Morawitz 4, 17, 309, 322, 328, 555, 592, 625, 732, 765, 805.
 Morawitz u. Henning 794.
 Morean 854.
 Moraczewski 1023, 1062.
 Moraczewski u. Gebhard 1053.
 Moraczewski, W., S. Grzycki, H. Jankowski u. R. Sliwinski 1014.
 Moreigne 1034, 1063.
 Morgagni 1014.
 Morgan 3, 34, 322, 334, 526, 621.
 Morgan u. Johannsen 3.
 Morgulis u. Bellmann 681, 802.
 Mori 550, 623, 805.
 Moritz 455, 613, 805.

- Moritz u. Tabora 704, 805.
 Moritz, F. 334.
 Moro 230, 234, 295, 334, 358, 386.
 Morris 669.
 Morrison 520, 620.
 Morus, Thomas 902.
 Moruzzi 687.
 Moskowicz 30, 334, 551, 623.
 Mossé 557, 623.
 Mosonyi, Ladislas 1059, 1062.
 Mote 349.
 Motejka 1062.
 Moxon 498.
 Muck 805.
 Mühlhaus 170, 334.
 Müller 433, 594, 610, 625, 822, 824, 854.
 Müller, v. 47.
 Müller, Ernst 560, 623.
 Müller, E. M. 266, 293, 334.
 Müller, F. 719, 802, 805.
 Müller, v., F. 200, 206, 246, 248, 322, 426, 474, 481, 616.
 Müller, v. Fr. 7, 13, 51, 1004, 1014.
 Müller, Horst 761, 805.
 Müller, H. K. 163, 175, 334.
 Müller, J. H. 1035.
 Müller, O. 792, 805.
 Müller, O. u. Parrisius 805.
 Müller, Otr. 220, 222, 227, 228, 230, 231, 291, 331, 334.
 Müller, W. 156, 322.
 Müller, Walther 185, 204, 334.
 Mueller u. Stendel 943, 1014.
 Münzenmaier 230, 334.
 Müller 16.
 Mul-Holland 509, 619.
 Munacala 626.
 Munakata 605.
 Munk 153, 154, 334.
 Munck, F. 802, 896, 1014.
 Munnoz 431, 609.
 Muralt, v. 87, 262, 299, 334, 608.
 Murchison 309.
 Murlin 428, 609, 798, 802.
 Murphy 473, 498, 535, 605, 615, 621, 626.
 Murray 178, 334.
 Myers, V. C. 971, 1014.
 Myers u. Fine 965, 1014.
 Myers, V. C., M. S. Fine, W. G. Lonch 1014.
 Nachtsheim 4, 26, 32, 34, 38, 155, 156, 296, 322, 329, 334.
 Näcke 196, 334.
 Naegeli, O. 5, 18, 21, 25, 31, 184, 196, 205, 287, 322, 334, 357, 404, 538, 622.
 Nagel 363, 364, 403.
 Nager 154, 335.
 Nahamo 903.
 Nakahara 736.
 Nakano 1028.
 Nassau 152, 325.
 Nathanson 520, 620.
 Naujoks 203, 289, 335.
 Naumann 346.
 Naunyn, v. 245, 254, 329, 335, 426, 465, 469, 481, 486, 501, 506, 507, 531, 538, 541, 544, 555, 593, 602.
 Naunyn, B. 917, 1014.
 Nauß 335.
 Nauss, E. s. Staudenath.
 Navratil 208, 333.
 Neal 91.
 Neergaard, K. v., C. Haffter, M. Bruck 1014.
 Neergardt 572, 624.
 Nelson s. Keil.
 Netter 40, 323.
 Németh s. Katsch.
 Németh 98, 335.
 Nencki 27.
 Nenki u. Schouwov-Simanowsky 694, 802.
 Nestmann 605, 626.
 Neubauer 468, 615.
 Neubauer, A. 1040, 1041, 1042, 1049, 1063.
 Neubauer u. Falta 1063.
 Neubauer, O. 1063.
 Neuberger 467, 469, 609, 614, 616, 1063.
 Neuberger s. Albu.
 Neuberger s. Loewy.
 Neuburger 323, 535, 621.
 Neuer 94, 335.
 Neugarten 162.
 Neumann 147.
 Neumann, R. 335.
 Neumann, R. O. 801.
 Neumann, W. 296.
 Neumann s. Knack.
 Neurath 87, 291, 335.
 Neußer 127, 335.
 Neusser 516, 620.
 Neuwirth, J. 942, 1014.
 Newburgh 546, 547, 556, 557, 558, 623, 1049.
 Newell 358, 405.
 Newton, E. B. 1015.
 Newton s. Benedikt.
 Newton, E. B., A. K. Davis 1015.
 Newtons 28.
 Nicolaier 903.
 Nicolas 498.
 Nickau 220, 335.
 Nielsen 462, 614.
 Niemann 309, 715, 805, 821, 854.
 Niemeyer 2, 323.
 Nishi 453.
 Nissl 586.
 Noble 611.
 Nocht 803.
 Nonne 31, 310, 335.
 Noon 394, 395.
 Noorden, v. 207, 245, 246, 282, 327, 335, 420, 456, 458, 460, 465, 466, 467, 468, 473, 474, 477, 482, 484, 485, 487, 489, 498, 503, 506, 511, 512, 513, 516, 517, 518, 519, 523, 524, 525, 526, 531, 533, 534, 535, 540, 541, 546, 551, 552, 555, 556, 557, 558, 562, 563, 564, 569, 583, 593, 594, 595, 604, 607, 614, 618, 620, 622, 623, 697, 803, 917, 1007.
 Noorden, v. u. Salomon 796, 801.
 Noothoven 513, 620.
 Northrop 937.
 Nord F. 802.
 Nordmann s. Kirschner.
 Norgaard 459.
 Normand 555, 623.
 Nothmann 625.
 Nothnagel 334, 619, 620.
 Novak 335, 460, 614, 621.
 Nürnbergberger 532, 621.
 Nuti 802.
 Nyland 539.
 Nylander 411.
 Oberdisse 451, 604, 613, 620, 626.
 Oberholzer 200, 335.
 Oberling-Woringer 815, 818, 853.
 Oberling-Woringer u. Meyer 815.
 Oberndorfer 709, 805.
 Obersteiner 160, 280, 284, 324, 335.
 Ochsenius 166, 335.
 Odinet 451, 612.
 Oehme 7, 13, 323, 476, 616.
 Oettel, Hansjürgen 1019.
 Oettel, Heinz 1061.
 Offergeld 532, 533, 621.
 Ohey 562.
 Oikonomakis 272.
 Okagawa 420, 609.
 Okane, S. 1015.
 O'Keefe 347.
 Okey 623.
 Okui, T. 1015.
 O'Leary 755, 805.
 Oliver, T. 1015.
 Ollivier 908, 1015.
 Opie 370, 489, 490, 617.
 Oppenheim 163, 173, 207, 293, 327, 328, 333, 335.
 Oppenheimer 469, 608, 611, 615.
 Oppermann 456.
 Opsahl 942, 945, 956, 1015.
 Orator 83.
 Ord 900, 1015.

- Ord u. Greenfield 1015.
 Orgler 309.
 Orth 164.
 Osborne u. Mendel 672, 802, 805, 1064.
 Osborne, Mendel u. Ferry 1066.
 Oseretzky 268, 269, 270, 335.
 Oscood 463.
 Oser 509, 619.
 Oshima 547, 623.
 Osler, W. 912, 1015.
 Ossler s. Clemens.
 Oster 1063.
 Ostern u. Holmes 416, 609.
 Ostertag 170, 173, 200, 203, 204, 327, 335, 346, 347, 348, 349, 405.
 Ostertag s. Eckhardt.
 Ostertag s. Lubarsch.
 Osterwald 432, 610.
 Ostrowidoff 505, 618.
 Ostrowsky 222, 230, 231, 232, 233, 325.
 Oswald 1026, 1065.
 Otani 490, 617.
 Otto 360, 405.
 Otto s. Grunke.
 Onfrey 528, 621.
- Pack-Silverstone u. Reiss-Kato 814, 853.
 Padoe 612.
 Paetzold 139, 335.
 Pagel 286, 335, 498.
 Paget 162, 179.
 Pagniez 399.
 Palisa 586, 624.
 Palisa 586, 624.
 Palitsch 173.
 Paltauf 152, 335.
 Paltauf jun. 335.
 Panse 4, 35, 172, 254, 284, 313, 323, 335.
 Panzel 335.
 Pap, v. 197, 338.
 Papageorge, Evangeline u. Howard B. Lewis 1063.
 Papageorge, Evangeline, T. M. Moses, Fröhlich u. Howard B. Lewis 1063.
 Papageorge u. Levis 1058.
 Papageorge, Fröhlich, Levis 1058.
 Paracelsus 857, 1015.
 Parade 299, 335, 605, 626.
 Pardo, J. M., Gargallo y van Baumberghen 1015.
 Parhon 449, 613.
 Parisius 220, 335.
 Park 91, 349, 405.
 Parke, Davis and Cie. 388.
 Parra s. Diaz.
 Parrott 357.
 Parry 921, 1015.
 Parson 621.
- Paronlek, J. 1015.
 Paruas 417, 418, 422, 609.
 Pass 136, 140, 175, 272, 294, 297 326.
 Passow 200, 528, 621.
 Pasteur 384, 386.
 Paternson 457, 614.
 Patissier 914.
 Patrassi 164.
 Patzig 174.
 Paul 981, 1015.
 Paul, J. T., W. O. Brown, L. R. Lamarzi 1015.
 Paviot 379.
 Paviot et Chevallier 405.
 Pawlow 355.
 Payne 560.
 Payne, G. F. 713, 725, 805.
 Payne-Perlzweig 754.
 Payr 147, 317, 325, 335.
 Peacock, C. Silber, K. Knowlton 1063.
 Pearl 66, 335.
 Pearl, Gooch, Miner u. Freeman 335.
 Pearson 232, 295.
 Pearson s. Bravais.
 Pedone, E. 1057, 1063.
 Pelger 126.
 Pelizäus 270.
 Pellegrini 1015.
 Pemberton, R. 1015.
 Pembrey 471, 615.
 Pende 50, 74, 86, 115, 335.
 Pepper 164.
 Percival 365, 494, 604, 618, 626.
 Perelmann 74.
 Perémy 82, 335.
 Peritz 115, 233, 239, 280, 283, 335.
 Persike 451, 611.
 Perthes 175, 176.
 Per Tuff 292.
 Per Tuff u. Wriedt 335.
 Pescarmona, M. u. F. Quaglia 1015.
 Pesch 196, 197, 202.
 Pesch u. H. Hoffmann 335.
 Peshkin 347, 403.
 Petassis 499, 618.
 Peter, H. 323.
 Peters 308, 335, 438, 476, 477, 573, 585, 614, 616, 624, 687, 1015.
 Peters, J. P. 1015.
 Peters u. van Slyke 971, 1015.
 Petersen, H. 9, 323.
 Petry 649.
 Petschacher 296, 335.
 Petrán 430, 455, 464, 466, 491, 545, 547, 555, 556, 557, 558, 572, 593, 602, 607, 609, 613, 614, 615, 623.
 Petty 583, 624.
 Peust 173, 257, 333, 335.
- Pfahler 277, 335.
 Pfannenstiel 596.
 Pfaundler 3, 4, 8, 13, 14, 15, 22, 30, 34, 35, 37, 49, 119, 153, 154, 155, 158, 170, 184, 200, 233, 248, 251, 252, 253, 254, 257, 259, 260, 262, 264, 293, 309, 310, 321, 323, 330, 334, 335, 340, 618.
 Pfaundler-Schloßmann 323.
 Pfeiffer 181, 686, 802.
 Pfeiffer, E. 957, 1015.
 Pfitzner 295.
 Pfleger 547, 623.
 Pflüger 427, 608, 610.
 Philipps 344, 353.
 Philipps, E. W. 350, 351, 389, 400, 405.
 Phoebus 346.
 Pick 280, 284, 335, 369, 383, 405, 498.
 Pick, L. 812, 813, 820, 824, 854, 1063.
 Picket 623.
 Pickhan 16, 337.
 Pietet 563.
 Pierach 215, 334.
 Pietfield 464.
 Pignet 54, 55.
 Pignet-Plattner 149.
 Pilgersdorfer 500, 618.
 Pillat 743, 805.
 Pillman 532.
 Pincus 447, 486, 611, 617.
 Pincussohn 1063.
 Pincherle, M. 830, 854.
 Piness 344, 347, 351, 405.
 Pinkus 296, 335.
 Pirie 1064.
 Pirquet, v. 73, 346, 386, 607, 924.
 Plaut 36, 802.
 Plattner 53, 55, 66, 70, 71, 102, 111, 123, 335.
 Plattner s. Pignet.
 Plegler 36.
 Plesch 302.
 Plimmer u. Scott 1066.
 Plötner 683, 811.
 Poczka 468, 469, 616.
 Podesta s. Wachholder.
 Pöch 83.
 Poensgen 848.
 Pohl 1065.
 Pohl s. Gaglio.
 Pohl s. Windaus.
 Pohlisch 35, 283, 313, 323, 335, 337.
 Polack, E., S. Kielberg 1015.
 Pollack 613.
 Pollak 435, 446, 515, 564, 608, 620.
 Pollitzer 207, 335.
 Pommer, G. 894, 927, 928, 929, 930, 992, 1015.
 Pond 586, 624.

- Pontano 260.
 Popek 230, 335.
 Popper 588, 624.
 Porges 460, 532, 558, 559, 614, 616, 620, 621, 623.
 Portius 186, 189, 201, 335.
 Postranecky 626.
 Potain 896, 1015.
 Potain u. Serbanesco 1015.
 Potick 612.
 Pototzky 230, 327.
 Pott 292.
 Pottenger, R. T. 1015.
 Potter u. Elvehjem 972.
 Potthoff 95, 336.
 Poulidakos 493, 517, 618, 620.
 Poulsson 453, 613.
 Poulten 615.
 Powdermaker 230, 336.
 Power 441, 613, 626.
 Poynton 170, 336.
 Pratt 508, 619.
 Pratt, J. H. 957, 1015.
 Prausnitz, C. 357, 373, 405.
 Prausnitz-Küstner 359, 360, 366, 387.
 Prausnitz 342.
 Pribram 474, 616, 896, 1015.
 Priesel 501, 525, 583, 607, 618, 621, 624.
 Priest 610.
 Priestley 471.
 Prigge s. Kolle.
 Pringsheim 503, 618.
 Pröbstel 405.
 Prout 511, 1015, 1065.
 Prym 705.
 Przylecki, v. 414, 609.
 Puche 616.
 Puche Alvarez 480.
 Puchelt 149, 323, 336.
 Puhl 839.
 Pulvermüller 330.
 Pusinelli 506, 619.
 Putzko 562, 623

 Quastel 431, 609.
 Quastl 610.
 Quelprud, Th. 323.
 Quervain, de 357, 405.
 Quetelet 27, 28, 30, 323.
 Quick, A. J. 907, 944, 972, 973, 991, 1004, 1015.
 Quincke 169, 170, 228, 343, 365, 379, 380, 381, 382, 383, 384, 389, 399, 505, 519, 583, 918.

 Raab 513.
 Rabinowitsch 473, 475, 507, 508, 558, 564, 585, 607, 616, 619, 623, 624,
 Rachford 309.
 Rackemann 343, 345, 346, 347, 348, 349, 368, 369, 371, 387, 405.

 Rademacher 662, 665, 801, 802.
 Radnai 524.
 Radoslav 437, 574, 610, 624.
 Radot s. Vallery.
 Rahl 256.
 Rajka 348, 351.
 Ralli v. 513, 575, 620, 624.
 Ramirez 246, 357, 363, 400, 404, 405.
 Ramirez, C. 1015.
 Ramsdell 360.
 Randall 621.
 Randolph 368.
 Rangier 1015.
 Rangler 932.
 Rankes, K. E. 3.
 Raper 609.
 Rapin 346, 405.
 Rapinesi 802.
 Rappert 426.
 Rapport 609.
 Rapport u. Beard 662, 663, 802.
 Rassen 300.
 Rathery 450, 459, 492, 533, 569, 583, 607, 614, 621, 624, 978, 1015.
 Rathery, F. u. Conte 1015.
 Rathery, F. u. P. L. Violle 1015.
 Ratner 291, 347, 351, 405.
 Ratschow 220, 222, 227, 228, 328, 336.
 Rautenberg 36.
 Rautmann, H. 6, 27, 28, 29, 50, 51, 53, 66, 82, 287, 289, 323, 336.
 Rawls, W. B., S. Weiß, V. L. Collins 1015.
 Raybaud 563.
 Raynaud 122, 211, 222, 223, 225, 227, 228.
 Reale, Boery, Terray 1024, 1025.
 Recklinghausen, v. 154, 158, 162, 204.
 Redeker 206, 336.
 Redlich 90, 336.
 Reeves 711.
 Rehder 795, 802.
 Rehn 91.
 Rehsteiner 343, 345, 405.
 Reich 197, 295.
 Reich s. Vogelsang.
 Reichardt 279.
 Reiche, F. 1015.
 Reichert, 227, 442, 612.
 Reichmann 150, 336.
 Reid 412, 608.
 Reimann 200.
 Rein 667, 801, 948, 950, 1015.
 Reindel u. Schuler 1015.
 Reinig, W. F. 18, 295, 296, 323, 336.
 Reinöhl 278, 336.

 Reinwein 488, 563, 563, 583, 584, 592, 593, 601, 602, 603, 617, 623, 624, 625, 626.
 Reisch 174, 336.
 Reiß 613, 805.
 Reiter 605, 626.
 Reith 802.
 Remington s. Hohnes.
 Renander 1037, 1064.
 Rendu 336, 1015.
 Rennen s. Kestner.
 Renwall 1066.
 Ressovsky s. Timoffeff.
 Restan 50, 51.
 Retzlaff s. Umber.
 Reuter 433, 468, 610, 616.
 Revers s. Grotepaß.
 Rhoach 725, 804.
 Rhoads u. Castle 805.
 Rich 259.
 Richards 476, 616.
 Richards, A. N. 949, 1015.
 Richards, A. N., P. A. Bott, B. B. Westfall 1015.
 Richardson 532.
 Richtartz s. van der Scheer.
 Richet, Fils 348, 367, 404.
 Richter 153.
 Richter, H. 313, 336.
 Richter, M. 336.
 Ricitelli, L. 654.
 Ricker 30, 181, 323, 336.
 Riddle 945, 1015.
 Riegel 207, 336.
 Rieger 156.
 Riehl 428, 610.
 Riehm 164.
 Rieken 1015.
 Riese 314, 336.
 Riesser 420, 444, 608, 609, 613.
 Rietschel 241, 316, 336, 764, 805.
 Rietti 434, 610, 612.
 Rindell 1066.
 Rindfleisch, E. 929, 1016.
 Ringer 426, 610.
 Risak 101, 336.
 Rittenberg 430, 466, 610,
 Ritter 202, 296, 327, 336.
 Rittmeister 201, 336.
 Rivosok 612.
 Rizzacasa 176.
 Robbers 541, 622.
 Robecchi, A. u. F. Onaglia, 1016.
 Roberts, W. 916, 1016.
 Robertson 441, 613, 615, 626.
 Robinson 91, 336, 606, 626.
 Robinson-Embden 415.
 Rocci u. Ruggi 717.
 Roche 563.
 Rocher 386.
 Rodenwaldt 18, 323.
 Rodriguez-Minon s. Diaz.
 Rödelius 635.

- Rödélius u. Schumm 635.
 Röper 275.
 Roessle 5, 7, 13, 15, 16, 17, 21, 23, 24, 81, 82, 99, 100, 120, 129, 146, 147, 159, 160, 161, 163, 166, 167, 168, 178, 248, 249, 251, 286, 298, 301, 302, 323, 336, 362, 370, 405, 705, 805, 1016.
 Roger 607.
 Rogoff 446, 611.
 Rohde u. Ellinger 1022.
 Rohden, v. 9, 13, 49, 51, 53, 54, 66, 70, 86, 89, 125, 195, 222, 320, 323, 334.
 Rohleder 175, 336.
 Rohr, K. 1016.
 Rohr u. Fleschi 761.
 Rohr s. Hotz.
 Rohr u. Koller K. 940, 1016.
 Rohrer 54, 66.
 Rokitansky 3, 22, 323.
 Roldan s. Jaso.
 Roller 547, 623.
 Rolly 336, 456, 473, 616, 663, 802.
 Rombach 1059, 1063.
 Römer 537.
 Romeis 449, 613.
 Rominger 210, 264, 310, 336, 805.
 Romminger 560.
 Roond s. Falta.
 Roosenbloom, J. 1016.
 Root 473, 498, 520, 525, 530, 531, 535, 562, 616, 618, 620, 621, 622.
 Root, R. J. 620.
 Rose 669.
 Rose, B. 363, 405.
 Rose W. C. 943, 1016.
 Rose, A. R., G. J. Shiple u. C. P. Sherwin 1033.
 Rose s. Westerman.
 Rosemann 211, 336, 694, 802.
 Rosemann s. Landois.
 Rosenbach, O. 3, 4, 160, 207, 323, 336.
 Rosenberg 455, 458, 460, 498, 531, 532, 535, 540, 613, 617, 621, 622, 805, 976.
 Rosenberg, P. 1065.
 Rosenfeld 525, 557, 620, 623, 697, 805.
 Rosenfeld, G. 1063.
 Rosengren 99.
 Rosenstein 1016.
 Rosenstern 317, 336.
 Rosenthal 590, 624.
 Rosenthal, F. 1016.
 Rosin 468, 614, 615.
 Rosinsky 241, 336.
 Ross 680.
 Ross s. Gamble.
 Rost 54, 93, 312, 336, 338.
 Rostoski 593.
 Rothacker 278, 336,
 Rother 962, 1016.
 Rotmann 618.
 Roubitschek 596, 625.
 Rouller 624.
 Roussy-Levy 272.
 Roux 30, 323, 336, 345, 353, 404.
 Roux s. Fiessinger.
 Rowe, H. 342, 378, 379, 380, 385, 405.
 Rowland 833, 837, 854.
 Rowland u. Chiari 833.
 Rowntree 513.
 Rowtree 619.
 Royal 611.
 Royoff 613.
 Rubner 36, 37, 323, 546, 623, 656, 657, 659, 660, 661, 670, 674, 675, 676, 678, 682, 696, 801, 802, 803, 1066.
 Rubner, Max 6, 7, 13.
 Rüdell 1066.
 Rüdlin 287, 485.
 Rühl 459, 540, 541, 614, 622.
 Rülff 336.
 Rudolf, de 272, 336.
 Rudolph 358.
 Ruggi s. Rocci.
 Rummert, O. 1058, 1063.
 Rumpel u. Knack 705, 805.
 Rumpel-Leede 222, 224.
 Rumpf 469, 616.
 Runge 173, 336.
 Ruschhaupt 803.
 Russ 360.
 Russell 412, 442, 448, 449, 608, 613.
 Russo, G. 1016.
 Rusznyak 932, 1016.
 Rutledge 977, 1016.
 Ruzicic, U. S. 1063.
 Rynearson 605, 626.
 Ryzow 176.
 Sacchetto 173.
 Sachs 260, 336, 610.
 Sachs, P. 645, 647, 654.
 Sack 321.
 Sacks 416, 609.
 Sängler 527.
 Sagara 943, 1016.
 Saile 805.
 Sakel 586, 589, 624.
 Salge 100, 323, 336.
 Salkowski 467, 614, 615, 1065.
 Salle s. Schittenhelm.
 Saller, K. 9, 10, 11, 15, 18, 19, 30, 54, 320, 323, 336.
 Salomon 427, 458, 594, 609, 614, 625.
 Salomon s. Dunlop.
 Salomon s. Embden.
 Salomon s. Kisch.
 Salomon s. v. Noorden.
 Saltykow 17, 49, 52, 85, 94, 98, 147, 148, 320, 323, 336.
 Salzmann 257, 336.
 Samuels 512.
 Samuels, J. 620.
 Sander 547, 623.
 Sandiford 615.
 Sandis 613.
 Sandmeyer 439, 486, 613.
 Sandro, de 1065.
 Sansum 476, 558, 559, 615, 623.
 Santo 443, 613.
 Santoriana 510, 619.
 Sarbo, v. 270, 336.
 Satta u. Gastaldis 1065.
 Sauerbruch 448, 606.
 Sauerwald, H. 1016.
 Saube s. Lämpe.
 Saza 9, 323.
 Scaglioni 1065.
 Schaaf 841, 847, 854.
 Schaaf u. Obtulowicz 843.
 Schade 171, 679, 801.
 Schade, R. 903, 1016.
 Schaede u. Milowidow 940.
 Schaeppi, T. 1016.
 Schaar 290, 336.
 Schäfer, W. 359, 405.
 Schäper 332.
 Schaffer 154, 158, 336.
 Schaffer s. Folin.
 Schall 495, 548, 549, 550, 623.
 Schallwegg, O. 80, 336.
 Schaltenbrand 311, 752, 805.
 Schaly 513, 620.
 Scheel 127, 336.
 Scheele 457, 614.
 Scheele, K. W. 1016.
 Scheele u. Bergmann 857.
 Scheer, van der 361, 404, 805.
 Scheinberg, D. 1016.
 Schellong 564, 623.
 Schenderoff 275, 336.
 Schenk 623, 674, 802.
 Schenk u. Meyer 782, 803.
 Scheppegrell 372, 395, 405.
 Scherer 583, 624.
 Scheuer 101, 336.
 Scheunert 677, 801, 802.
 Scheunert u. Schieblich 802.
 Scheunert u. Wagner 801, 802.
 Schiapoli, F. 1060, 1063.
 Schick 257, 260, 261.
 Schick s. Mensching.
 Schiff 255, 258, 259, 262, 265, 291, 303, 329, 333, 336, 386, 702, 805, 822, 854.
 Schild, H. O. 353, 364, 365, 405.
 Schill 208, 211, 327, 333, 336.
 Schiller, M. 221, 230.
 Schiller, Maria 220, 337.
 Schindler 181, 337.
 Schinz 337.
 Schinz, H. R. 1016.

- Schiödt 805.
 Schiötz 36.
 Schittenhelm 245, 246, 337, 367, 448, 450, 547, 613, 623, 786, 1034.
 Schittenhelm, A. 912, 1007, 1016.
 Schittenhelm, A. u. F. Chrometzka 1016.
 Schittenhelm s. Frank.
 Schittenhelm, A. u. Harpuder 1016.
 Schittenhelm, A., London u. Wiener 1016.
 Schittenhelm u. Salle, 700, 701.
 Schittenhelm u. Schlecht 702, 703, 704, 705, 805.
 Schittenhelm, A. u. Schroeter 1016.
 Schittenhelm u. Warnat 953, 1016.
 Schjering, v. 617.
 Schlagan 337.
 Schlagenhauer 510, 619, 816, 853.
 Schläpper s. Vogt, A.
 Schlatter 176.
 Schlecht s. Schittenhelm.
 Schlegel 86, 88, 102, 111, 337.
 Schleicher 168.
 Schlesinger 84, 86, 93, 98, 102, 110, 271, 337, 471, 615, 619, 751.
 Schlesinger, E. 337.
 Schlesinger, H. 337.
 Schlesinger-Hopmann 269.
 Schloss 555.
 Schloss, O. M. 346, 386.
 Schlossmann 310, 337.
 Schloßmann s. Pfaundler.
 Schlotter 35, 51, 53, 58, 70, 77, 321.
 Schlotter s. Curtius.
 Schlüter 583, 624.
 Schmaltz 275, 337.
 Schmidt 230, 337, 416, 417, 609, 618, 625, 718, 719.
 Schmidt, G. 1016.
 Schmidt, G. W. 372, 385, 404.
 Schmidt, L. 38.
 Schmidt, M. B. 851.
 Schmidt, P. 368.
 Schmidt, R. 92, 153, 230, 296, 307, 337, 492, 540, 622.
 Schmidt, Werner 389, 405.
 Schmidt s. Embden.
 Schmidt-Kehl 346, 347, 405.
 Schmidt u. Strasburger 718, 803, 805.
 Schmidtmann 230, 337.
 Schmieden 178.
 Schmieden u. Westhous 337.
 Schmieding, E. 1058, 1063.
 Schmincke 152, 337.
 Schmitz 99, 100, 617.
 Schmitz, Änne 337.
 Schmitz, B. 485.
 Schmitz, R. 489.
 Schmitz u. Koch 808, 853.
 Schmorl 164.
 Schmuckler 1021, 1066.
 Schneider 241, 283, 284, 652, 654.
 Schneider, A. 301, 337.
 Schneider, C. 319.
 Schneider, I. A. 254, 337.
 Schneider, K. 289, 301, 337, 624.
 Schnetz 460, 461, 594, 611, 614, 625.
 Schnitker u. Richter 889, 898, 955, 956, 1016.
 Schnitker u. Ritter 898.
 Schnitzer 323, 337.
 Schnitzler 270, 797, 798, 802.
 Schnorrbusch 337.
 Schölderer 635.
 Schölderer s. Lorrente.
 Schoen 196, 902.
 Schoenberg 292.
 Schönberg, K. 327, 526, 620.
 Schönberg s. Albers.
 Schoeberg s. Curtius.
 Schoenborn 272, 337.
 Schönbrunner 568, 624.
 Schönheimer 430, 466, 610.
 Schönheider 776.
 Schönheyder u. Dam 777.
 Scholderer 624.
 Scholl 547, 623.
 Scholz 70, 77, 123, 141, 142, 232, 293.
 Scholz, J. 35, 51, 53, 58, 323, 326, 333, 337.
 Scholz s. Curtius.
 Schonholz 37, 323, 337.
 Schoß 623.
 Schossmann 618.
 Schottky 24, 323.
 Schrader 842, 853.
 Schreiner 386.
 Schreus 352, 405.
 Schreus H. Th. 631, 654.
 Schreus u. Carrié 639, 654.
 Schreus s. Massa.
 Schridde 162.
 Schroeder, O. H. 1016.
 Schroeder u. Baginsky 983, 1016.
 Schroeder, van der Kolk 904, 1016.
 Schroeder s. Stepp.
 Schroedersecker 269, 337.
 Schroder 623.
 Schröder 205, 269, 438, 547.
 Schroeder 430, 609.
 Schröder, C. H. 337.
 Schröder, H. 189, 337.
 Schröder, R. 337.
 Schröder, Robert 798, 802.
 Schröder s. Böger.
 Schröder u. Einhauser 732, 805.
 Schrötter, v. 128.
 Schrupf 623.
 Schubert 337.
 Schubert 16, 323.
 Schubert u. Pickhan 16, 323.
 Schuhmacher, J. 3.
 Schultz, J. H. 278, 279, 280, 309, 315, 316.
 Schultz, J. H. 4, 282, 319.
 Schulz 172, 174, 625.
 Schulz, Br. 28, 305, 323.
 Schulz, W. 323.
 Schuster 6.
 Schuler u. Reindel 943, 1016.
 Schüler 95.
 Schüler, W. 337.
 Schüller 206.
 Schürmeyer s. Holland.
 Schütt 524.
 Schütt, H. 620.
 Schütt 610.
 Schulte 636.
 Schultz 40, 303, 595, 641.
 Schultz, J. H. 337.
 Schultz-Dale 378.
 Schultz-Werbmbter u. Puhl 839, 854.
 Schultzen 1065.
 Schulz, Br. 337.
 Schulz, J. H. 452, 611.
 Schumann 450, 613.
 Schumm, O. 631, 654.
 Schumm s. Rödelius.
 Schur 531, 621.
 Schur s. Burian.
 Schuster 337, 424, 564, 609, 611, 623.
 Schwalbe 126, 201, 337.
 Schwalbe s. Brüning.
 Schwarz 82, 93, 168, 337, 502, 519, 620.
 Schwarz, M. 70, 99, 168, 183, 184.
 Schwarzweiler 202, 337.
 Schweder 599, 625.
 Schweers 457, 518, 566, 614, 620, 624.
 Schweigart 674, 801.
 Schwenkenbecher 472, 495, 548, 616, 763, 805, 853.
 Schwerin, v. 102, 337.
 Schwiegk 1060.
 Schwyter 164, 337.
 Sciclounoff u. Junet 999, 1016.
 Scott, E. L. 440.
 Scott, W. J. 365, 400.
 Scott u. Fisher 684, 802.
 Scudamore, C. 876, 877, 878, 880, 914, 916, 1016.
 Scull 583, 624.
 Scull, C. W. u. R. Pemberton 1016.
 Sealock, Ridgely, Robert, Galdston, Morton, Steele, Murray 1063.

- Sealock, Galdston, Steele, 1058.
 Seckel 245, 337, 485, 511, 535, 617, 620, 621.
 Seckel-Umber 245.
 Seefisch 413, 456, 608, 613.
 Seegal s. Draper.
 Seegen 245, 246, 465, 481, 509, 615.
 Seeger 619.
 Seelig 597, 625.
 Segerdahl 761.
 Seggel, K. 654, 802.
 Seggel s. Mancke.
 Seht, v. 293, 335.
 Seidenberg 351.
 Seidlmayer 120, 337.
 Seikichi 550, 623.
 Seile s. Weitz.
 Sein 176.
 Seitz 241, 302, 337, 531, 533, 621.
 Seitz s. Halban.
 Sekeles 795.
 Sekeles s. Bardachzi.
 Selahattin 47, 292, 327, 337.
 Selinger 624.
 Selter, G. E. 361, 404.
 Selye 448, 613.
 Semenas 229, 230, 337.
 Sendter 1019.
 Sendter, Soetbeer u. Tobler 1019.
 Seneca 913.
 Seyderhelm 787, 803.
 Seylers s. Hoppe.
 Shaffer 432, 545, 610, 623.
 Shalding 526.
 Shannon 949, 1016.
 Shannon, J. A., H. W. Smith 1016.
 Shapiro 447.
 Sharkey 525, 620.
 Shasken 197, 340.
 Sheldon 170, 336, 400, 405, 507, 619.
 Sherman 1020, 1066.
 Sherman, Mettler u. Sinclair 1066.
 Sherman u. Smith 738, 803, 805.
 Sherman u. Storms 805.
 Sherman, v. Wendt 1020.
 Sherwin s. Voegtlin.
 Shepardson 516, 521, 529, 620, 621.
 Sheppe 573, 624.
 Sheppegrell 343.
 Sherley 455.
 Sherry 612.
 Sherwood, K. K. 1017.
 Shigenaga s. Shink.
 Shinke u. Shigenaga 940, 1016.
 Shipley 442.
 Shostak 464.
 Shrubsall 295.
 Sidaravicius 357.
 Sidler 334.
 Siebeck, R. 7, 13, 16, 83, 129, 175, 208, 234, 282, 283, 300, 303, 319, 323, 337.
 Siebert, W. 1017.
 Siede u. Tietze 662, 663, 802.
 Siegel 608.
 Siegmund 605, 626.
 Siegrist 652.
 Siemens 4, 13, 166, 184, 294, 305, 326, 329, 338.
 Siemens, W. 338.
 Sienz s. Eisenbrand.
 Sigaud 50, 66, 72, 73, 96, 266.
 Sigwald 585, 624.
 Silbermann 347, 405.
 Silvermann 405.
 Silvette 447, 611.
 Simakov 802.
 Simmel 316, 338.
 Simon 349, 805.
 Simon, F. A. 352, 405.
 Simon, F. Ch. 1063.
 Simon, F. Ch. u. Campbell 1063.
 Simons 173.
 Simonsen 379, 404.
 Simpson 442, 450, 609, 612.
 Sinclair 427, 610.
 Singer 467, 615, 625.
 Singer, G. 594.
 Siven, V. O. 1017.
 Sjöbring 284, 338.
 Sjögren, T. 4.
 Sjörgen 441, 613.
 Sjövall, B. 4, 262, 338.
 Skazall s. Lehmann.
 Skerlj 73, 338.
 Skraup 427, 610.
 Sladovice 611, 619, 624.
 Slosse 615.
 Slyke, v. 616, 947, 948.
 Slyke, van 689, 802.
 Slyke, van s. Peters.
 Smith 949.
 Smith s. Sherman.
 Smirnowa 290.
 Smith 154, 160, 338, 450, 454, 611, 613.
 Smythe 1031, 1064.
 Snapper 433, 468, 610, 615, 633, 645.
 Snell 805.
 Snyder 262.
 Snyder, R. G., C. H. Traeger, C. A. Zoll, Le Moyne, C. Kelly u. F. J. Lust 1017.
 Sobernheim 636.
 Sobolew 490.
 Sören 338.
 Soetbeer 1919, 1066.
 Soetbeer s. Klemperer 1019.
 Soetbeer u. Krieger 1066.
 Soisalo 611.
 Soltz 626.
 Sommer 271.
 Sommer, M. 338.
 Sommerland 645.
 Somogyi 415, 609.
 Sonheil 626.
 Sordelli 260, 338.
 Sorgenfrey 464, 615.
 Sornoggi 624.
 Sorsalo 455.
 Soskin 426, 427, 433, 442, 478, 479, 609, 610, 611, 613, 614, 615, 616.
 Sosman 499, 618.
 Sosrin 435, 436, 437.
 Souques 293, 329.
 Spaich 170, 346, 347, 348, 349, 405.
 Spain 346, 347, 360, 374, 405.
 Spang 163, 338.
 Spathing 196.
 Spatz 227.
 Speck u. Folin 671, 802.
 Spemann 24, 156, 323, 338.
 Spickernagel 595, 598, 625.
 Spiegel 1035.
 Spielmeier 158, 173, 338.
 Spies 805.
 Spiethoff 93, 338.
 Spinelli 363.
 Spiro 34, 323, 338, 689.
 Spiry 257, 338.
 Spitzer 36, 206, 338.
 Sprenger 328.
 Spooner 508, 619.
 Spriggs 471, 615.
 Spyropulos 298, 338.
 Squilt and Sons 388.
 Ssoboleff 94, 338.
 Ssobolew 617.
 Staa s. Hansen.
 Stadie 429, 430, 610.
 Stähelin 401.
 Stähelin, R. 1017.
 Staehelin 161, 166, 313, 321, 323, 338, 440, 531, 535, 607, 612, 621.
 Staehelin s. Mohr.
 Staehelin s. v. Bergmann.
 Stähler 800, 802.
 Staemmler 35, 323.
 Stäubli 235, 313, 338.
 Stainsby, W. J., E. E. Nicholls 1017.
 Stahl 612.
 Stahr 152, 338.
 Stalder 357, 405.
 Stamm s. Fahr.
 Standenath 310, 311, 338, 340.
 Standenath-E. Nauss 154.
 Stander, H. J. u. A. H. Radellet 1017.
 Stang-Wirth 332.
 Stannius 440.
 Stark 504, 618.
 Starkenstein 976, 1017.

- Starr u. Gardner 731, 805.
 Staub 80, 165, 539, 541, 542, 569, 574, 592, 608, 622, 624, 625.
 Staub-Traugott 435, 437, 456, 463, 493.
 Staudinger 410, 608.
 Steele s. Sealock.
 Stefansson und Anderson 764, 805.
 Steffens 488, 617.
 Stefko 94, 230, 338.
 Stehle 812, 815, 818, 853.
 Steidel 499, 618.
 Stein, C. 325.
 Steinbach 497, 618.
 Steiner 485, 617, 622.
 Steiner-Wourlich 349, 352, 404.
 Steinhaus 720, 805.
 Steinitz 245, 333, 947, 1017.
 Steinitz u. Weigert 715.
 Stekol 1064.
 Stenner s. Katsch.
 Stenström 620.
 Stephan 597.
 Stepp 164, 212, 338, 438, 464, 469, 541, 547, 615, 616, 623, 733, 767, 805.
 Stepp, Kühnau, Schröder 735, 764, 803.
 Stepp 1002.
 Stepp u. Schröder 770.
 Stepp u. Wendt 912, 1017.
 Sterling 395.
 Stern 51, 98, 248, 286, 488, 617.
 Stern, F. 338.
 Stern, Fel. 91.
 Stern, R. 236, 293, 316, 338.
 Stern, W. 338.
 Stern, William 277.
 Sternberg 127, 270, 330, 338.
 Sternberg, A. 338.
 Sternberg, K. 338.
 Steudel, H. 939, 1017.
 Steudel u. Ellinghaus 939, 1017.
 Steudel, H. u. O. Flössner 1017.
 Steudel s. Mueller.
 Stewardt 613.
 Stiasny 122.
 Sticker 168, 310, 345.
 Stickler 264.
 Stier 279, 338.
 Stilller 4, 22, 50, 52, 94, 95, 96, 102, 103, 111, 147, 323, 338.
 Stock 265, 338.
 Stockard 32, 50.
 Stockholm 412, 608.
 Stockton 645.
 Stockvis 636.
 Stöhr 692, 802.
 Stöckel 621.
 Stoeckel s. Veit.
 Stoeltzner 247, 309.
 Stöhr 55, 56, 610.
 Stoerck 127, 323.
 Stoerck, A. 857, 1017.
 Stoerk, B. 7, 338.
 Stören 175.
 Störmer 102, 338.
 Störing 246, 292, 326, 526, 529, 530, 566, 620, 621, 625.
 Störing, s. Curtius.
 Stoklasa 686, 802.
 Stoll 361, 404.
 Stolte 560, 623.
 Stolte u. Dubois 1019.
 Stone 805.
 Storm van Leeuwen s. van Leeuwen.
 Storms 740.
 Storti 572, 624.
 Stortz 972.
 Stosch 1017.
 Stoye 466, 615.
 Stradomsky 1065.
 Strandgaard, N. J. 877, 889, 1017.
 Strangeways 896, 1017.
 Stransky 52, 338, 596, 625.
 Straßburger 127.
 Strasburger s. Schmidt.
 Straub 205, 338, 471, 614, 615, 616.
 Strauch 566, 624.
 Straus, E. 338.
 Straus, H. W. 352, 405.
 Strauß 86, 96, 102, 173, 303, 323, 333, 487, 583, 584, 617, 624.
 Strauß, E. B. 340.
 Strauß, H. 338.
 Strauß, W. 338.
 Streicher 36.
 Streit, T. 620.
 Strieck 427, 452, 494, 515, 526, 566, 575, 579, 598, 604, 610, 613, 617, 618, 619, 620, 621, 624, 625, 626.
 Strisowa 460.
 Strisower 14.
 Stroebe, F. 605.
 Strohmeyer 1064.
 Strümpell 94, 182, 183.
 Stubbe 18, 26, 322, 323, 334.
 Stüber 264, 623.
 Stühler, O. u. H. N. Zollinger 1017.
 Stuhl 6, 323.
 Stüring 114, 115.
 Stull 358, 359, 404.
 Stumpel 75, 323, 338.
 Stumpf 289.
 Stumpfl 278.
 Sturm 617, 687, 802.
 Susic 614.
 Suckow 229, 230, 330, 331, 336, 337, 338.
 Süsskind 802.
 Sugihara 9, 323.
 Sukkow 338.
 Sullivan 477, 616.
 Sulzberger 352, 405.
 Sunde 36.
 Sundermann 585, 624.
 Supniewski 469, 616.
 Suter 127, 165, 338.
 Suzuki s. Fischer.
 Svedberg 441, 613.
 Sweeney 455, 613.
 Swieten, van 874, 902, 914, 1002, 1017.
 Swingle 447, 613.
 Sydenham 330.
 Sydenham, Thomas 857, 859, 860, 861, 875, 878, 880, 885, 902, 996, 1017.
 Sylke, van 470.
 Sylla, A. 1017.
 Szabó 13, 15, 16, 120, 338.
 Szakall 38, 322, 333.
 Szent-Györgyi, v. 424, 432, 608, 610, 735, 762, 763, 775, 804.
 Szörenyi, v. 266, 338.
 Szontagh, v. 338.
 Tachau 146, 338.
 Taeger 566, 625.
 Takahashi, M. 943, 1017.
 Takahashi, M. u. M. Tomita 1017.
 Takaki 747.
 Takats, de 589, 625.
 Talbot 346.
 Talbott 692, 803, 913, 971, 972, 991, 1017.
 Talbott u. Coombs 977, 978, 991, 1017.
 Tancre, E. 1002, 1017.
 Tandler 9, 13, 22, 50, 266, 267, 323, 338.
 Tannebaum 612.
 Targowla 173, 333.
 Tartar 197, 338.
 Tarver u. Schmidt 1064.
 Taschibana 613.
 Taubenhaus 478, 529, 616, 621.
 Taubenhaus, M. u. W. Koch 1017.
 Taussig 624.
 Taylor 636.
 Tedstrom 614.
 Teissier 607, 611.
 Tendeloo, N. H. 5, 6, 7, 17, 19, 24, 29, 286, 323.
 Tendeloo s. Hart.
 Tennissen 823, 854.
 Tennissen u. den Ouden 824.
 Terashima 623.
 Terbrugge 605.
 Terbruggen 626.
 Terray s. Reale.
 Teske s. Felix.
 Teschendorf 832, 854.

- Teshio Ide 466, 615.
 Terroine 427, 610.
 Teuber 91.
 Thaddea 459, 516, 540, 541, 620, 622.
 Thaddfa 614.
 Thannhauser 245, 246, 452, 456, 466, 473, 482, 503, 517, 525, 541, 563, 574, 607, 611, 613, 623, 821, 853, 1054.
 Thannhauser, S. J. 862, 907, 918, 920, 959, 960, 961, 969, 972, 990, 1007, 1017.
 Thannhauser, S. J. u. Curtius 1017.
 Thannhauser, S. J. u. Dorfmueller 962, 1017.
 Thannhauser u. N. Weinschenk 908, 1017.
 Thayen 726, 733.
 Theis u. Benedict 965, 1017.
 Then Berg 254, 338, 617, 621.
 Theorell s. Caspersson.
 Thiel 634, 646, 654.
 Thiele 276, 277, 278, 333, 336, 338.
 Thiers 615.
 Thiers s. Cuilleret.
 Thiers, Cuilleret u. Vachon 1017.
 Thigpen 447, 612.
 Thill u. Heupke 785, 804.
 Thomas 272, 454, 547, 613, 671, 803.
 Thommen 371, 374, 380, 396, 397, 398, 401, 404.
 Thompson 1017.
 Thomsen 255, 262, 290, 338, 617.
 Thorey 196.
 Thosteson 618.
 Thums 75.
 Thunberg 608.
 Tietze s. Siede.
 Tigerstedt 1066.
 Tijl, van der u. Hesslinger 1037.
 Tillner, F. 80, 338.
 Timoféeff-Ressovsky 13, 16, 26, 205, 293, 324, 325, 338.
 Tinel 357.
 Tisdall 680.
 Tisdall s. Gamble 680.
 Tiselius 358.
 Titus 533, 621.
 Tobler 1019, 1066.
 Tocantius 200.
 Todd 897, 921, 1017.
 Toeniessen 13, 324, 469, 616, 1063.
 Tollens 562.
 Tomcsik 361, 405.
 Touton 355.
 Traube 465, 903.
 Traugott 463, 539, 611, 615.
 Traugott s. Staub.
 Traut, E. F., E. G. Ortiak 1017.
 Trendelenburg 275, 339.
 Tritscher s. Gaglio.
 Tritschler s. Klemperer.
 Troeger 172.
 Tröell, Losell, Karlmark 805.
 Trömmer 270, 272, 338.
 Trommer 411.
 Trommsdorff 339.
 Tropp 803.
 Tropp, C. 406, 441, 447, 550, 552, 554, 613, 614, 615, 620.
 Trousseau 594, 625.
 Trousseau, A. 873, 892, 897, 908, 1017.
 Truchudo 605, 626.
 Tsang 199, 339.
 Tschelzow 87.
 Tschernorutzky 83, 85, 87, 91, 339.
 Tschomirow 943, 1017.
 Tuft 342, 360, 405.
 Tuffler 147, 339.
 Turpin 201, 266, 295, 339.
 Turrone s. Brescianti.
 Tusques 450, 613.
 Tyson 462, 614, 912.
 Ubenau 230.
 Ubenauf 339.
 Uberrack 504, 618.
 Uebermuth 176, 339.
 Udeles, Egorov, Manusova 1024, 1066.
 Udransky u. Baumann 1034, 1037, 1063.
 Uffenheimer 309.
 Uhlenhuth s. Kolle.
 Uhry 621.
 Uiberack 505.
 Ullmann 296, 334, 339, 486, 617.
 Ullmann, H. 956, 1017.
 Ullrich 1, 36, 119, 204, 324, 820, 853, 854.
 Ullrich, O. 24, 339.
 Ulrich 168.
 Umber 182, 254, 458, 459, 460, 468, 472, 484, 485, 486, 487, 488, 496, 504, 511, 513, 516, 517, 519, 527, 528, 532, 535, 540, 541, 552, 565, 566, 567, 570, 573, 579, 585, 588, 592, 599, 607, 615, 616, 617, 620, 621, 622, 625, 626, 805, 1037, 1049, 1050, 1051, 1052, 1057, 1063, 1066.
 Umber, F. 917, 918, 952, 961, 962, 998, 1006, 1007, 1017.
 Umber u. Bürger 1063.
 Umber u. Retzlaff 962, 1017.
 Umber s. Seckel.
 Underhill 453, 613.
 Undritz 400, 405.
 Ungar 357,
 Unverricht 461, 516, 614, 620.
 Urbach 342, 354, 357, 358, 359, 366, 372, 374, 378, 380, 383, 385, 386, 388, 398, 399, 403, 405.
 Usadel 538.
 Utitz 268, 277, 325, 328, 339.
 Uyldert 451, 612.
 Vallery-Radot 384, 386, 399.
 Vallery-Radot, Pasteur u. G. Maurice 1018.
 Vanbogaert 826, 854.
 Vannotti, A. 627, 633, 634, 640, 643, 645, 646, 647, 649, 651, 652, 654.
 Vannotti u. Delachaux 635, 654.
 Vanysek 805.
 Vanzent u. Nombard 875, 885, 889, 891, 954.
 Varekamp 353.
 Vasco de Gama 761.
 Vasilu s. Baltaceanu.
 Vaughan 342, 343, 405.
 Veeder 615.
 Veer, van der 346, 347, 353, 394, 395, 404.
 Velden, von den 4, 236, 241, 339.
 Vegh, v. 381, 405.
 Veil 450, 488, 489, 613, 617.
 Veil u. Sturm 803.
 Veit 621, 854.
 Veit s. Hochstetter.
 Veit-Stockel 101.
 Vernadsky 682, 803.
 Verschuer, A. v. 916, 1018.
 Verschuer, O. v. 5, 7, 12, 13, 16, 23, 24, 31, 34, 66, 75, 95, 125, 167, 184, 205, 234, 266, 305, 311, 324, 327, 338, 339.
 Verzár 412, 413, 436, 448, 453, 459, 540, 608, 611, 613, 622.
 Vesalius 2.
 Vighiani 634, 654.
 Vighiani u. Waldenström 634, 635.
 Vigneaud, Du 441, 612.
 Villaret 218, 222, 339.
 Villinger 173.
 Vinchou 381.
 Viola 50, 66, 80, 86, 291, 339.
 Violle 245, 339.
 Violle, P. L. 1018.
 Virchow, Rud. 5, 127, 254, 298, 323, 336, 339, 1018, 1063.
 Virtue 1032, 1065.
 Voegtlin u. Sherwin 933, 1018.
 Völkxen s. Kröner.
 Vogel, A. 1018.
 Vogel 147.

- Vogel, K. 339.
 Vogelsang 40, 197, 339.
 Vogelsang, Reich u. Barth 339.
 Vogler, Ueber u. v. Domarus 1019.
 Vogt 156, 288, 497, 596, 805.
 Vogt, A. 297, 298, 338.
 Vogt, C. 172.
 Vogt, O. s. C. Vogt.
 Vogt, A., H. Wagner u. Schläpper 339.
 Vogt u. Hasselbach 762.
 Vogt-Wagner-Schläpper 288.
 Voigt 618.
 Voigt, W. u. H. Schülke 1018.
 Voit 481, 670, 675, 801.
 Voit, C. 1066.
 Volhard, F. 516, 620, 621, 783, 803, 805.
 Volhard u. Borkeloh 692, 801.
 Volkman 120, 803.
 Volkman s. Bischoff.
 Vollmer 637.
 Vordermann 747, 805.
 Vorhaus 913, 1018.
 Vorhaus u. Kramer 1004, 1018.
 Voorhoeve 1019.
 Waardenburg 156.
 Wachholder 764, 800, 803, 806.
 Wachholder, Baucke u. Podesta 764, 806.
 Wacholder 267, 303, 339.
 Wachsmuth 437, 455, 611, 613.
 Wachtel, L. W., E. Hove, C. A. Elvejhem u. E. B. Hart 1018.
 Wacker 811, 854.
 Wagner 180, 244, 254, 324, 501, 525, 550, 593, 607, 618, 621, 623, 625.
 Wagner, E. 16, 149, 163, 164, 339, 742, 745, 755, 806.
 Wagner, G. A. 339.
 Wagner, H. s. Vogt, A.
 Wagner, K. H. 806.
 Waider 214, 215, 233, 339.
 Waite 526, 527, 529, 621.
 Wakabayasi 1018.
 Wakemann 469, 615.
 Wakemann s. Dakin.
 Wald 806.
 Waldenström 636, 637, 638, 639, 640, 643, 644, 645, 646, 649, 654.
 Waldenström s. Vigliani.
 Waldmann s. Gildemeister.
 Walker 50, 394, 396, 453, 533, 613.
 Walker, J. Ch. 386, 387.
 Wallis s. Gabbe.
 Walters 605, 621, 626.
 Walthard 164.
 Walther 457, 613, 806.
 Walther u. Frank 728.
 Waltuch 467, 615.
 Walz 853.
 Walzer 371, 380.
 Walzer, A. 358.
 Walzer, M. 358, 397, 398, 400, 404.
 Wamoscher 339.
 Wang 521, 620.
 Warburg 418, 424, 438, 608, 609, 627, 938, 1018.
 Warburg, O., W. Christian 1018.
 Warenbourg 607.
 Warfield 510, 538, 619, 622.
 Warkany 623.
 Warnat s. Schittenhelm 953.
 Warren 490, 508, 617, 619, 626.
 Wasmuth 499.
 Wassermann 146, 256, 259, 339.
 Wassermeyer 689, 803.
 Wassilenko, W., D. Kritschin 1018.
 Wassmund 618.
 Watanabe 592, 626, 947.
 Waterhouse 164.
 Waters 457, 610, 614.
 Watrin 612.
 Watson C. 1018.
 Watson, C. J. 633, 634, 640, 654.
 Watzade s. Detering.
 Webbrand 527.
 Weber 178, 331.
 Weber, E. 295, 307.
 Weber, F. P. 955, 1018.
 Webster 259, 261.
 Wechsler 467, 615, 806.
 Wedler 562, 609.
 Weech 806.
 Weech, Goettsch, Reeves 806.
 Wegel s. Eisenbrand.
 Wegelin 638.
 Wegmann 441, 612.
 Weichardt 339, 367, 393.
 Weichselbaum 490, 617.
 Weidenreich 50, 51, 74.
 Weigert 806.
 Weil 359, 360, 363, 369, 405.
 Weil, M. P. 919, 924, 1018.
 Weil, M. P., G. Detré 1018.
 Weil s. Hollé.
 Weil-Malherbe 430, 610, 972.
 Weil, M. P. u. Ramirez 915, 917, 918.
 Weill 615.
 Weinert 339.
 Weinertsgrün 625.
 Weinertsgrün s. Maier.
 Weinland 428, 610.
 Weinstein 516, 620.
 Weintraud 719, 803, 957, 961, 1018.
 Weise 451, 613.
 Weiß, Richard 388.
 Weiß, E. 165, 339.
 Weiss 220, 524, 602, 626, 643, 645, 647, 648, 654.
 Weiss, F. H. 339.
 Weissenfeld, F. 69, 75, 115, 339.
 Weitz 4, 128, 146, 163, 168, 181, 184, 192, 194, 335, 338, 339, 806.
 Weitz, W. 916, 1018.
 Weitz u. Seile 792.
 Weizsäcker 318, 319, 339, 451, 613.
 Welker, F. P. 856.
 Wellach 272, 273.
 Weller, R. 358, 404.
 Wenckebach 339.
 Wendt 317, 339, 538, 622, 687, 740, 745, 801, 806.
 Wendt, v. 1066.
 Wendt, v., s. Sherman.
 Wenkebach 95, 127, 208.
 Weniger 339.
 Werner 90, 91, 218, 234, 282, 365, 610.
 Werner, M. 164, 339.
 Werner s. Gänsslen.
 Wernicke, E. 147, 291.
 Wertheim s. Königstein.
 Wertheimer 438, 449, 611, 613.
 Wertheimer s. Abderhalden.
 Werthessen 428, 610.
 Weskott 599, 626.
 Wessel 811, 853.
 Wessely 287, 327, 336, 339.
 Westenhoefter 541, 626.
 Westenrijk 467, 615.
 Westerman u. Rose 1030, 1065.
 Westheimer 611.
 Westhous s. Schmieden.
 Westhues 178.
 Westphal 83, 89, 96, 173, 222, 235, 282, 289, 324, 339, 340, 441, 613.
 Weve 156.
 Wever 620.
 Wewer 516.
 Wexberg 340.
 Weygandt 706, 806.
 Wezler 206, 208, 209, 210, 211, 216, 317, 340.
 Wheatly 431.
 Wheeler 832, 854.
 Whesthy 610.
 White 473, 486, 419, 533, 607, 617, 620, 621.
 White, Thomas 254, 340.
 Wichels 516, 619.
 Wichmann 504, 573, 619.
 Wichowski 592.
 Wick, L. 1018.
 Wickel 801.
 Widal 340, 384, 607, 611, 857, 924, 925, 1018.
 Widal, Abrami, Joltrain 1018.
 Widal u. Joltrain 925, 1018.
 Widdowson 616.

Sachverzeichnis.

- Abdominale Form der Porphyrikrankheit 642.
Abnutzungsquote 671.
Abstinenzprophylaxe 401.
Acetaldehyd 425.
Acetalphosphatide 809.
Acetonkörperstoffwechsel 431, 468.
Acidose 469, 688.
— und Coma diabeticum 471.
Adaptometer 741.
Adenie 933.
Aderlaßhyperglykämie 454.
Adrenalin 481.
— -belastung 437.
Akrodermatitis atrophicans 232, 298.
Akromegaler 113.
Akromegalie 112, 512.
Akromikrie 101.
Akromiokrystallindex 54, 56, 60, 62, 66, 70, 73, 84, 102, 105.
ALBERS-SCHÖNBERGSche Krankheit 151.
Albinismus, menschlicher 296.
Alkalose 688.
Alkaptochromogene 1053, 1054.
Alkaptonurie 1019, 1039, 1048, 1051, 1058, 1059.
—, Erblichkeit 1057.
Alkohol 922.
— -frage 548.
Allantoin 934.
Allergen 342, 353, 360.
Allergenselektion 351.
Allergie und Gicht 924.
Allerginine 342.
Allergische Krankheit 342.
— —, Idiosynkrasie als 341.
Allergosen 342.
Allgemeinkrankheit 3, 5, 12.
Allgemeinstoffwechsel, Störungen des 468.
Alopecie, prämatüre 190.
Altern 296.
Alterdisposition 11.
Alterserscheinung, verschiedenartige 297.
Alterskonstitution 16.
Altersvariabilität der Habitus-typen 70.
Aminosäuren, schwefelhaltige 1030.
Aminosäurediathese 254.
— -bausteine 663.
Aminosurie 1019, 1030, 1036.
Ammenversuch 260.
Anämiefaktor 760.
Analyse, konstitutionstypologische 270.
Anaphylaktogen 360.
Anaphylaxie 359.
Aneurin 752.
Anfallasthma 368.
Anfall, hypoglykämischer 461.
—, Vorboten des 873.
Anfallsgicht 869.
—, typische 866.
Angina pectoris 906.
Angioneurotisches Ödem 383.
Anthropologie und Vererbungs-forschung, Konstitutionslehre von 21.
Antiinsulin-Faktor 442.
Antikörper, idiosynkrasische 357.
—, normaler 259.
Antipellagra-Vitamin 753.
Antiphlogistische Ernährung 786.
Antipyrinexanthem 349.
Antiskorbutisches Vitamin 761.
Arachnodaktylie 109, 110, 151, 156.
Arbeitstherapie 594.
Reflexie, konstitutionelle 270.
Arteriosklerose 129, 519.
Arthritikerstemmen 33.
Arthritis 92, 153, 247, 250, 251.
— -begriff 248.
Arthritis urica 856.
Ascendens-typ 213.
Aschenbestandteile 679.
Asiderose 683.
Askorbinsäure 761.
— -bedarf 800.
Asphyxie 454.
Astheniker 102.
—, gracil-hypoplastischer 85.
Asthma 343.
—, idiosynkrasisches 367.
— pollinosum 371.
Atemorgane, Krankheiten der 503.
Athletiker 51, 69, 113.
Atopenen 342.
Atopie 342.
— coryza 377.
Auslesekrankheit 257.
A-Avitaminose bei Sprue 727.
K-Avitaminose 777.
Bac. leprosepticus 261.
Bakterienproteine 355.
Bakteriologismus 3.
Balneologisch-klimatologische Behandlung 595.
BARDET-BIEDL-Syndrom 26, 188, 190, 237, 317.
Bechterew bei Alkaptonurie 1059.
Behandlung ohne Insulin, diätetische 551.
Belastungsdeformität, rachitische 202.
Beri-Beri 750.
Berufsallergen 344.
Berufsidiosynkrasie 344, 351.
Berufstätigkeit 920.
Bewegungsformel, persönliche 268.
Binomialformel 28.
Biologische Wertigkeit der Eiweißkörper 672.
Blei 921.
Blutdruck, Herabsetzung des 704.
Blutdrüsen-system 236.
Blutfaktor und Habitus 290, 291.
Blutgruppe und Habitus 290, 291.
Blutzuckerregulation 434.
Blutzuckertageskurve 436.
BORNHARD-Index 125.
Brachycardia hypotonica 212.
Brachymesophalangie 26.
Brachyphalangie 186, 187, 203.
Brachytypus 49.
Bradycardie 703.
BRAVAIS-PEARSONSche Korrelationskoeffizient 97, 232.
Brevityp 291.
Brom 687.
Bronchiektasie 867.
Bronchiolostenose 368.
Brot 675.
Brustdrüsen-system und Habitus 86.
Brust-Schulter-Halsproportion 60.

- Brustschulterindex 54, 56, 60, 62, 66, 70, 73, 102, 105.
 Brustumfang, proportioneller 70.
 Brustumfangrumpflängenindex 54, 73.
 Brustumfangsymphyshöhenindex 54, 56, 60, 62, 66, 70, 73, 102, 105.
 BÜRGERSCHE Krankheit 64.
 Bursa olecrani 891
- Calorienbedarf 543.
 Calorimetrie 657.
 Capillarblutgerinnungszeit 789.
 Capillarstrukturdiagnostik, morphologische 228.
 Cellulardispositions-pathologie 184.
 Cerebroside 809.
 CHIARISCHES Netz 160.
 Chinole, Bedeutung der 1042.
 Chirurgische und röntgenologische Behandlung 597.
 Chlor- und Kochsalzstoffwechsel 691.
 Chlorverdrängung 694.
 Cholelithiasis und Pyknosomie 92.
 Chondrodystrophie 151, 155.
 Chordamesoderm 156.
 Chorea minor, familiäre 173.
 Chromosomanschauung, morphologische 34.
 Citrin 775.
 Colchicin, biologische Wirkung des 978.
 Coma diabeticum 536.
 — — und Acidose 471.
 Conjunctivitis und Rhinitis 371.
 CUSHINGSche Krankheit 512, 513.
 Cystinkrankheit 1031, 1033, 1036.
 Cystinurie 1019, 1030, 1034.
- Defektkonstitution, kombinierte 313.
 Degenerationszeichen 185, 272, 289.
 —, cerebrospinale 275.
 Depotpräparat, Behandlung mit 578.
 Desaminierung 1030, 1041.
 Desensibilisierung 359, 392.
 —, spezifische 392.
 Desoxyribosennucleotid 935.
 Deuteroporphyrin, Nachweis von 653.
 Deviationszeichen 201.
 Dextrosebelastung 437.
 Dextrose-Doppelbelastung 437.
- Diabetes insipidus 513.
 —, konjugaler 489.
 — melitus 406, 477.
 — —, Einleitung und klinische Verlaufsformen 491.
 — —, Prognose des 599.
 — —, spezielle Pathologie und Therapie 483.
 — —, Therapie des 541.
 —, Pathophysiologie des menschlichen 462.
 —, renaler 457, 539.
 — und Schwangerschaft 531.
 Diabetikerfürsorgestelle 598.
 Diabetikermehl 564.
 Diätregime 555.
 Diaminurie 1019, 1030, 1034, 1036.
 Diathese, allergische 168, 234, 246.
 —, angioneuropathische 220.
 —, angiospastische 219, 220, 228.
 —, exsudative 24, 253.
 —, harnsaure 246.
 —, kolloidoklesische 310.
 —, leiomyotonische 313.
 —, neuropsychesthenische 313.
 —, vasoneurotische 220, 227.
 Diphtherie-Disposition, erbliche 257.
 Diskordanzhäufigkeit 170.
 Disposition 22.
 —, extraneurale 171.
 —, spezielle topische 171.
 — zu Erkrankungen, konstitutionelle 301.
 Dispositionsbegriff 22, 24.
 Drei-Stadienlehre K. E. RANKES 3.
 Ductus arteriosus Botalli 159.
 Duodenalgeschwür 95.
 Duodenalsonde 794.
 Dysbasia intermittens 64.
 Dysontogenetischer Infantismus 118.
 Dysosteogenese 32.
 Dysostosis cleido-cranialis 151, 155, 203.
 — multiplex 849.
 Dysplastiker 68.
 Dystrophia adiposo-genitalis 57, 115, 317.
 Dystrophie, myotonische 190, 192, 203, 237.
 Dystropie 292.
- Eczema scrofulosorum 832.
 Eidetik 275.
 Eigenreflex 270.
 Eisen 683.
 Eisenmangelanämie 683.
- Eiweißbedarf und Eiweißminimum 670.
 Eiweißernährung 674.
 Eiweißkörper, biologische Wertigkeit der 672.
 Eiweißminimum 672.
 —, physiologisches 671.
 — und Eiweißbedarf 670.
 Eiweißproblem 677.
 Eiweißstoffwechsel 671, 798.
 — bei Spruekranken 729.
 Eiweißumsatz 473.
 — im Hunger 696.
 Eiweißwirkung, spezifisch-dynamische 663.
 Ektodermose 159.
 Ekzem 381.
 Elektrokardiogramm bei Diabetikern 524.
 —, vagotonisches 215.
 Eliminationstherapie 401.
 Encephalitis epidemica 257.
 Energieverbrauch des Hungernden 695.
 Entartungszeichen 199.
 Enteritis 706.
 — anaphylactica 367.
 Entwicklungshemmung 115.
 Entzündung, allergische 365.
 Entzündungsbereitschaft der Haut 790.
 Enuresis 200.
 EPPINGER-HESSSCHE Lehre 207.
 Erbanalyse 304.
 Erbbedingtheit 278.
 Erbkrankheit des Nervensystems 305.
 Erbllichkeit 30.
 — und Konstitution 914.
 Erbmerkmal 199.
 Erbstörung 159.
 Erbvariabilität, mutative 26.
 Ergosterin 771.
 Erhaltungswahrscheinlichkeit, maximale 30.
 Erkrankung, chirurgische 530.
 Ermüdungsgefühl 299.
 Ernährung 36.
 — als Heilfaktor 780.
 — in der Schwangerschaft 798.
 —, künstliche 793.
 — mit der Schlundsonde 793.
 —, parenterale 796.
 —, qualitativ unzureichende 733.
 —, rectale 796.
 —, transduodenale und jejunale 794.
 — und Stoffwechsel 406.
 —, unzureichende 695.
 Ernährungsfaktor 486.
 Ernährungsödem 710.
 Ernährungsstörungen 655, 695, 803.

- Ernährungsstörungen infolge unzureichender Resorption 716.
 Erythem 381, 382.
 Erythema fugax 217.
 Erythromegalie 224.
 Esterphosphatide 809.
 Eunuchoidismus 153.
 Exposition 23.
- Fastenkur 780.
 Feiunfähigkeit gegen Diphtherie 260.
 Fetthanlage 24.
 Fette in der Nahrung 678.
 Fettfrage 546.
 Fettstoffwechsel 832.
 — im Hunger 697.
 Fettsucht 510, 785.
 —, hypophysäre 663.
 —, thyrogene 663.
 Fettumsatz 474.
 Fibrae medullares Träger 197.
 Fibulaaplasie 159.
 Fieber und Infekte 456.
 Fingerlinienbefund 77.
 Fingerüberstreckbarkeit 265.
 Foveola coccygea 194.
 FRIEDREICHSCHE Ataxie 90.
 FRIEDREICHSCHER Fuß 91.
 Frischkost, Wirkung auf die Blutgerinnung 788.
 Frischnahrung, Wirkung auf die Capillaren 790.
 Fructose 408.
 Frühjahrskatarrh 377.
 Fütterungsalkaptonurie 1047.
 Funktionsprobe 303.
- Galaktosurie 467.
 Gallen- und Lebererkrankungen 506.
 Ganglioside 810.
 Gangrän, diabetische 521.
 Gargoylisme 849.
 Gastrointestinale Form 367.
 Gastrointestinaler Typ 377.
 GAUCHERSche Erkrankung 812.
 — —, chemische Befunde bei der 818.
 — —, Klink der 812.
 — —, Pathologische Anatomie der 817.
 GAUCHER-Zellen 817.
 Gebißanomalie bei Epileptiker 197.
 Gelenkerscheinungen, chronische 884.
 Gelenkgicht 862.
 —, pathologische Anatomie der 927.
 Genealogie 8.
- Genetische Bedingungen der idiosynkrasischen Reaktionsbereitschaft 346.
 Gen grauletal 33.
 Genkoppelung 185.
 Genmanifestierung 12.
 Genmutation 26.
 Genom 12, 13.
 Genotypus 12.
 Genovariation 26.
 Genpaar, pleiotropes 32.
 Genwirkung, pleiotropes oder polytopes 32.
 Gesamtaschengehalt 680.
 Gesamtleistungsfähigkeit 298.
 Gesamtorganismus, pathologische Varianten des 101.
 Gesamtperson, psychologische 300.
 Gesamtumsatz 472.
 Geschlecht 913.
 Geschlechtsdisposition 11.
 Geschlechtsdrüsen 450.
 Geschlechtshormon 481.
 Gesetz, psychophysisches 267.
 Gesichtspflebektasien 132.
 Gewöhnung 669.
 Gicht 511, 855.
 —, abartikuläre 913.
 — -anfall 859.
 — —, akuter 875, 879.
 — —, Anfallsymptome beim akuten 881.
 — —, typischer 865.
 — -arthritis 862.
 — beim Jugendlobin 864.
 —, Diagnose der 984.
 —, geographische Verbreitung der 910.
 —, Geschichte der 857.
 —, Klinik der 858.
 — -knoten 894.
 —, Krankheitserscheinungen der 872.
 — in höherem Alter 869.
 —, initiale 867.
 — mit Nephrosklerose und Diabetes mellitus 870.
 — -niere 897.
 —, Nierenfunktion bei der 967.
 —, Pathophysiologie der 930.
 —, reguläre 861.
 —, Röntgendiagnostik 895.
 —, Stoffwechselstörungen bei der 977.
 —, Theorie der 989.
 — -tophus 889.
 — und Allergie 924.
 —, Verhalten der Harnsäure bei der 954.
 Glomerulosklerose, gichtische 900, 901.
 Glomerulusfiltrat 949.
 Gluconeogenie 425, 430.
 Glucopyranose 408.
 Glucosebildung 415.
- Glucose-6-phosphat 418.
 Glucosurie und Hyperglykämie 439, 449.
 — —, nichtdiabetische 455.
 Glykogen 414.
 — -abbau 415.
 — -synthese 417.
 Glykosurie 464.
 Gravidität 681.
 Grundlage, physiologisch-chemische 309.
 Grundumsatz 657.
 — bei Spruekranken 730.
 Gruppenextrakt 388.
 Guanin 933.
- Habitus asthenicus 106.
 — degenerations 127.
 — -diagnostik 48.
 — -konstanz 70.
 — -phtisicus 94.
 — -typ 49, 80, 111.
 — —, Altersvariabilität der 70.
 — typologie der Frau 73.
 — -überwertung 48.
 — und Brustdrüsensystem 86.
 — und Krankheitsdisposition 89.
 — und Leibesübungen 39.
 — -Variabilität 10.
 — -variant 102.
 Hämatorporphyrie 639.
 Hämoglobinwert 707.
 Haferkur 557.
 Halbantigen 361.
 Harnsäure 965.
 —, Abbau der 956.
 — -ausscheidung 957, 967.
 — —, diätetische Beeinflussung 951.
 —, Beziehung zu den übrigen Purinkörpern 933.
 —, Bildung der 955.
 —, endogene 938, 943.
 —, exogene 951.
 —, klinisch wichtige Eigenschaften der 930.
 —, Rückresorption der 949.
 — -schwund 951, 956.
 — stoffwechsel 970.
 — — beim Gesunden 938.
 — —, Störungen des 975.
 — — und Nervensystem 976.
 —, Synthese der 942.
 —, Verhalten bei der Gicht 954.
 Harnwege und Nieren, Krankheiten der 524.
 Hausstaub 388.
 Haut 909.
 — -krankheit 501.
 — -probe 385.
 — -reaktion 367.

- Hautveränderung 381.
 HEBERDENScher Knoten 252, 253.
 Hefetherapie 593.
 Heilfasten, Anzeigen für das 782.
 Heilnahrung, gesielte 780.
 Hemmungsbilder 229.
 Hereditätsanamnese 30.
 HERTERScher Infantilismus 120.
 Herz, hypoplastisches 127.
 — -schwäche, konstitutionelle 128.
 Hesperidin 775.
 Heterophänie 252, 294.
 Heuasthma 371.
 Heufieber 342, 343, 371, 394.
 — -attacke 374.
 — -flora 374.
 Heuschnupfen 371.
 HINDHEDESche Ernährungsform 674.
 Höhenklima 344.
 Homme moyen 30.
 Homogentisinsäure 1041, 1042, 1045, 1051, 1056.
 — -diathese 1058.
 Humoraltypologie 2.
 Hunger 680, 694.
 —, absoluter 696.
 — -ödem 781.
 HURLERSche Erkrankung 849, 854.
 Hyaloplasma 158.
 Hydrochinonessigsäure 1046.
 Hyperglykämie 462.
 — und Glucosurie 439, 449.
 — —, nichtdiabetische 455.
 Hyperinsulinismus 604.
 Hyperthyreoidismus 518.
 Hypertrichiose 100.
 Hyperurikämie 855, 970, 977, 974.
 Hypocalcämie 731.
 Hypochlorämie 693.
 Hypogenitalismus, weiblicher 241.
 Hypoglykämie 460, 582.
 —, toxische 584.
 Hypophyse 441.
 Hypophysenschwäche 239.
 Hypotension, essentielle 215.
 Hypovitaminose 734.
 C-Hypovitaminose 767.
 A-Hypovitaminose, Klinik der 743.
 Hypoxanthin 933.
 Idiosynkrasie 341, 359.
 —, polyspezifische 390.
 — als allergische Krankheit 341.
 Idiotie, amaurotische 129, 826.
 —, dysostotische 849.
 Idiotoxin 342.
 Idiozeptor 342.
 Immediatreaktion 387.
 Immunität, areaktive 258.
 —, erworbene 259.
 —, hyperaktive 258.
 —, natürliche 257.
 Immunologie 255.
 Indexspektrum 54.
 Individualeiweiß 256.
 Individualkonstitution 11, 20, 21.
 Individualitätsforschung, anatomische 27.
 Individualplasma 256.
 Infantilismus 90, 101, 115, 153.
 —, asthenischer 123.
 —, dystrophischer 120, 122, 124.
 —, HERTERScher 779.
 —, idiopathischer 116, 117.
 —, intestinaler 121.
 Infektionist 3.
 Infektionsallergene 926.
 Infektionsdisposition 255.
 Infektionskrankheit 496.
 Inntonus 267.
 Innersekretorische Drüsen 439.
 Insektumoren 604.
 Insulin 477, 482.
 — -behandlung 565.
 — — bei Komplikationen 580.
 — —, Durchführung der 569.
 — —, Gefahren der 582.
 — -belastung 437.
 —, Herstellung, Dosierung und Anwendung des 565.
 — -hypoglykämie 585.
 — -resistenz 589.
 — -therapie, Indikationen der 569.
 Insulinomhypoglykämie 605.
 Intracutanprobe 387.
 Irisschlottern 111.
 Isodynamische Vertretung der Nahrungsstoffe 659.
 Isoionie 679.
 Jod 686.
 Kalkstoffwechsel 1020.
 Kammer, allergenfreie 403.
 Kamptodaktylie 193, 203.
 Karan 780.
 Karottengrundkost 710.
 Keimblattelektivität 155.
 Keimblattschwäche, angebotene ektodermale 154.
 Keimblatttheorie der Systemkrankheiten 154.
 Keimschädigung 35.
 Ketonkörperstoffwechsel 434.
 Ketonurie 491, 1053.
 Klauen-Hohlfuß 193.
 Kleinwuchs 204.
 KLIPPEL-FEIL-Syndrom 99, 119.
 Knoten, HEBERDENScher 894.
 Kochsalzarme Kost und Magensekretion 693.
 Kochsalzarmut der Rohkost 784.
 Kochsalzentzug 781.
 Kochsalz- und Chlorstoffwechsel 691.
 KÖHLERSche Navikularatrophie 176.
 Körperbaudiagnostik 55.
 Körperbauforschung 98.
 Körperbauindex nach PLATTNER 54.
 Körperbauproblematik 54.
 Körperbautypologie 72, 88.
 Körperverfassung, individuelle 14.
 Kohlehydratabbau, anaerober 418, 423.
 —, oxydativer 424.
 Kohlehydratbedarf, Deckung des 674.
 Kohlehydrat-Ersatzpräparate 564.
 Kohlehydrate, Chemie der 406.
 —, Verwendung von 562.
 Kohlehydratreiches Regime 558.
 Kohlehydratstoffwechsel 406, 462.
 — bei Spruekranken 729.
 —, intermediärer 413.
 —, Pathophysiologie des 439.
 —, Prüfung des 436.
 — und Vitamine 437.
 Kombinationsmißbildung 195.
 Kommisbrot 676.
 Kompensationsdialyse 680.
 Konstellation 19.
 Konstitution 1, 919.
 —, abnorme 185.
 —, allgemeine neuropathische 171.
 —, anatomische 313.
 —, chlorotische 311.
 — als Dauerzustand 16.
 —, Entstehung und Gestaltung 30.
 — und Erblichkeit 914.
 —, Erscheinungsform und Typologie 47.
 —, geschlechtliche 241.
 —, hydropische 310.
 —, hypoplastische 283.
 —, hyposurrenale 239.
 —, Morphologie der 47.
 —, neuropathische 153, 279, 280.
 —, neuropsychopathische 279.
 —, Physiologie der 205.
 —, psychasthenische 309.

- Konstitution, psychopathische 283.
 — und Rasse 9.
 —, reizbare 313.
 —, spastische 313.
 Konstitutionelle Beurteilung der Gesamtperson 285.
 — Umformung 244.
 Konstitutionierung 14.
 Konstitutionsänderung, postnatale 36.
 Konstitutionsanalyse 18, 304.
 Konstitutionsanomalie 6, 24.
 —, neuropathische 14, 218.
 Konstitutionsbegriff 2, 4, 17, 20.
 —, Phänotypischer Charakter 12.
 —, typologischer 11.
 Konstitutionsbesonderheit, exogene 265.
 Konstitutionsbild 307.
 Konstitutionsbiologie 21.
 — des Schlafes 299.
 Konstitutionsdefinition 17.
 Konstitutionsdiagnose 305.
 Konstitutionsdiagnostik und Konstitutionsforschung 302.
 Konstitutionseigenschaft 262.
 Konstitutionsforschung 6.
 — und Konstitutionsdiagnostik 302.
 Konstitutionsgestaltung 31.
 Konstitutionsindikator 199.
 Konstitutionskrankheit 3, 5, 12.
 Konstitutionskrankheiten, Lehrbuch der 2.
 Konstitutionslehre 5.
 —, individualbiologische 8.
 —, individuelle und typologische 7.
 —, typologische 8.
 — von Anthropologie und Vererbungslehre 21.
 Konstitutionspathologie 2, 5.
 Konstitutionsprinzip 46.
 Konstitutionsregulierung 315.
 Konstitutionsschwäche 126.
 Konstitutionstherapie 314, 316, 320.
 Konstitutionstyp 33, 96.
 —, psychischer 276.
 Konstitutionstypisierung, endokrinologische 239.
 Konstitutionstypologie 2.
 Konstitutionsumwandlung 14.
 Konstitutionsunterschied 40.
 Konstitutionswissenschaft 3.
 Konstitutionszeichen, Verwertung der 304.
 Koproporphyrinbestimmung, qualitative 653.
 Koproporphyrin, Nachweis von 653.
 Korrelation 286.
 —, konstitutionelle 288, 293.
 Korrelationsbiologische Begründung der vegetativen Übererregbarkeit 230.
 Korrelationsforschung, konstitutionsbiologische 287.
 Korrelationskoeffizient 82.
 Korrelationslehre 22.
 Korrelationsstatistik 295.
 Kost, Caloriengehalt der 544.
 —, freie 560.
 Kraft, konsensuelle 286.
 Krankheitsanlage 17.
 Krankheitsdisposition 23, 25, 256, 301.
 — und Habitus 89.
 Krasenlehre ROTKANSKY 3.
 Krebs 177.
 Kreislaferkrankung 170.
 Kreislaufkollaps 536.
 Kreislauforgane, Krankheiten der 517.
 Kreislaufregulation, erbliche Labilität 128.
 KRETSCHMER-Typ 66.
 Kriegskost 668.
 —, Brennwert der 670.
 Krise, hämoklasische 380.
 Kümmerwuchs 90, 115.
 Kupfer 684.
 Lactation 800.
 Längen-Breiten-Index 17.
 Längstyp 49.
 Lävulosurie 468.
 Laktosurie 467.
 Lappenelephantiasis 190.
 Lebensprognose 6.
 Leberfunktionsprüfung, Vitamin K-Test als 777.
 Leberkrankheiten 457.
 Leber- und Gallenerkrankungen 506.
 Lehrbuch der Konstitutionskrankheiten 2.
 Leibesübung und Habitus 39.
 Leistungsindex 303.
 Leptosomer 57, 60.
 —, labiler 128.
 Leptosomie 98.
 Lenzismus 296.
 Lineardimension 81.
 Lipodystrophie 582.
 Lipoidgicht 839.
 Lipoidose 807, 853.
 —, cerebrosidzellige 807, 812.
 —, hepatosplenomegale 846.
 —, Pathologische Physiologie der phosphatidzelligen 822.
 —, phosphatidzellige 807, 821.
 —, splenomegale 846.
 Lippen-Gaumenspalte 203.
 Lokaldisposition, erbliche 177.
 Lokalreaktion, allergische 365.
 Longitypus 49, 291.
 Lues cerebrospinalis 172.
 Lumisterin 771.
 Lungenentzündung 496.
 Lutein 502.
 Lymphatismus 152.
 Mäuserasse, ingezüchtete 261.
 Mäusetyphus 261.
 Magenatonie, komatöse 538.
 Magen-Darmerscheinungen 705.
 Magengeschwür 95.
 Magensekretion und kochsalzarme Kost 693.
 Magnesiumsalze 1020.
 Maltose 409.
 Malum perforans pedis 200.
 Malzzucker 409.
 Mamillenhypoplasie 204.
 Mammaaplasie 204.
 Mannose 408.
 Maskulinismus 101.
 Mastfettsucht 57.
 Medikamentöse Behandlung 592.
 Megacolon congenitum 194.
 Megalostomachniker 83.
 Mehlasthma 344.
 Mehlfrüchtekur 557.
 Mehlährschaden 714.
 Membranhypothese 363.
 Merkmalskombination 293.
 Mesenchym 155.
 Mesenchymose 159.
 Mesenchymtheorie 154.
 Mesosomer 66, 68.
 Milkenmahlzeit 926.
 Mineralbedarf, täglicher 681.
 Mineralbilanz 680.
 Mineralgehalt der Nahrung 679.
 Mineralstoffbilanz 679.
 MNKOWSKISCHER Quotient 426.
 Minusvariante der Lungenbeschaffenheit 167.
 Mißbildungshäufigkeit 200.
 Mitroys Ödem 31.
 Mongoloide Idiotie 187.
 Morbus Gaucher 807, 853.
 — — beim Säugling 814.
 — —, Pathogenese des 820.
 — —, Therapie des 819.
 — —, Verlauf des 816.
 Motorik 266, 268.
 Murexidprobe 892.
 Myelomeningocele 200.
 Myxödem 41, 42, 43, 516.
 — -behandlung 40.
 —, kindliches 44.
 Nährstoffe, akzessorische 799.
 — und Nahrungsbedarf 655.
 Nahrung, spezifisch-dynamische Wirkung der 659.

- Nahrungsausnutzung 665.
 — nach totaler Magenresektion 716.
 Nahrungsbedarf und Nährstoffe 655.
 Nahrungsstoffe, isodynamische Vertretung der 659.
 Nanisme mitrale 122, 124.
 Nebenniere 446, 516.
 Nebennierenmark 446.
 Nebennierenrinde 447.
 Nebennierenrindenwirkstoff 481.
 Nephrosklerose, gichtische 901.
 Nervenerkrankung, exogene 171.
 Nervenkrankheiten 457.
 Nervensystem 908.
 —, cerebrospinales und Psyche 266.
 — und Harnsäurestoffwechsel 976.
 — und Sinnesorgane, Erkrankungen 529.
 —, sympathisches 216.
 —, vegetatives 206, 208, 281.
 Nerventonus 318.
 Neuritische Form der Porphyrie 644.
 Neuroarthritismus 254.
 Neurofibromatosis Recklinghausen 189, 190, 191, 237.
 Neuropathie, familiäre 273.
 Neuropathie, kindliche 282.
 Neuropathische Konstitution 153.
 Neurose 529.
 Nichtanfallsthma 368.
 Nichtproteide 355.
 NIEMANN-PICKSche Erkrankung 807, 821, 849, 853.
 — —, Blutbild bei 825.
 — —, Histologie der 823.
 Nieren und Harnwege, Krankheiten der 524.
 Nierenanfälligkeit, erbliche 166.
 Nierendurchblutung 950.
 Nierenfunktion bei der Gicht 967.
 Nierengicht 862.
 Nierenmißbildung 165.
 Nierenstein bei der Gicht 902.
 Nierentophus 904.
 Nomogramm 657.
 Normalantikörper 259.
 Normalität 27.
 Normalmensch, typischer 30.
 Normbegriff 29.
 Nucleinsäure 940.
 Nucleinstoffe 951.
 Nucleinstoffwechsel 939, 942.
 —, biologische Bedeutung des 940.
 Nucleoproteide 936.
 Nucleotide 937.
 Nutzwert, biologischer 666.
 Ochronose 1050, 1051.
 Ödemkrankheit 37, 698.
 —, klinischer Verlauf der 708.
 —, Prophylaxe der 714.
 —, spezielle Pathogenese der 709.
 —, Symptomatologie der 700.
 —, Therapie der 711.
 —, Verbreitung der 699.
 Ohrtophus 888.
 Oligosaccharide 409.
 Organdisposition 159, 160, 182, 301.
 —, erbliche 164, 167.
 —, erworbene 161.
 —, physiologische 181.
 —, Wesen der 179, 180.
 Organminderwertigkeit 183, 184.
 Organneigung, angeborene konstitutionelle 169.
 Organwahl 384.
 Ortswahl 384.
 Osmotherapie 796.
 Osteochondritis dissecans 159, 176.
 Osteodysplasia exostocia 119, 120, 151.
 Osteogenesis imperfecta 155.
 Osteopsathyrose 107, 151, 156.
 Oxalsäurestoffwechsel 1023.
 Oxalurie 1019, 1023.
 —, Therapie 1028.
 —, Symptomatologie 1027.
 Pädatrophie 38.
 Pankreas 439.
 —-erkrankung 508.
 Paralytikerfamilie 171.
 Paralytikergeschwister 171.
 Parasymphaticotomie 210.
 Parasymphaticus 208.
 Paratyphus 16.
 Partialinfantilismus 122.
 Partialkonstitution 5, 18, 19.
 Pathologie, allgemeine 3.
 Pathophysiologie der Gicht 930.
 — des Kohlehydratstoffwechsels 439.
 — des menschlichen Diabetes 462.
 Pectoralisdefekt 204.
 Pediculoides ventricosus 344.
 Pellagra, Klinik der 755.
 —-schutzstoffavitaminose 754.
 Pentosurie 467.
 Peristase 12, 13, 16.
 Perennial hay fever 377.
 Persönlichkeitsverfall 43.
 Personalismus 308.
 PERTHESsche Krankheit 176.
 Phänotypus 12.
 Pharmaca 453.
 Phenylalanin 1039, 1058.
 Phenylbrenztraubensäure 1058.
 Phlorrhizin 453.
 Phosphatide 808.
 Phosphatstoffwechsel 1019.
 Phosphaturie 1019, 1020.
 —, Symptomatologie 1021.
 —, Therapie 1022.
 Phosphorgehalt des Serums 731.
 Phosphorsäure 1020.
 —-stoffwechsel 1019.
 Physiologie, pathologische 356.
 PIGNET-Index 55, 56.
 PLATTNER-Körperbauindex 56, 60, 62, 66, 73, 102, 105.
 Plethoriker 58.
 Poliomyelitis 257.
 Pollenidiosynkrasie 343.
 Polyarthritus rheumatica 783.
 Polycythämie 535.
 Polynucleotide 936.
 Polyposis intestini 178.
 Polysaccharid 410.
 Polyspezifität 353.
 Polysyndaktylie 157.
 Polyurie 702.
 Population 343.
 Porphyrie 636.
 —, akute 642.
 —, Begleiterscheinungen der 646.
 —, kongenitale 641.
 —, pathologisch-anatomische Befunde bei der 648.
 Porphyrien und abnorme Porphyrinurien, Therapie der 651.
 Porphyrin, Chemie des 627.
 —, Dualismus der 630.
 —-bestimmungsmethoden 653.
 —-krankheiten und Porphyrinurie 627.
 —-lösung, Reinigung der 653.
 —-umsatz 630.
 —-urie, pathologische 632.
 — — und Porphyrikrankheiten 627.
 —-urien, abnorme, und Porphyrien, Therapie der 651.
 Postencephaliker 40.
 P.P.-Faktor; Antipellagra-Vitamin 753.
 Präcancerose, erbliche 178.
 Präzipitation 358.
 PRAUSNITZ-KÜSTNERScher Übertragungsversuch 387.
 Presbyophtenie 98.

- Proteinkörpertherapie 594.
 Protoporphyrin, Nachweis von 653.
 Provenienzen, pflanzliche 355.
 —, tierische 354.
 Psoriasis 843.
 Psyche und cerebrospinales Nervensystem 266.
 Psychologie, biologische 284.
 Psychose 529.
 Pterygium colli 204.
 Ptosis congenita 203.
 Purinbelastungen 961.
 Purinkörper 933.
 —, Beziehungen der Harnsäure zu den übrigen 933.
 Purinreiche Nahrung 951.
 Pyelocystitis 867.
 Pykniker 51, 57, 60, 115.
 — -thorax 58.
 Pyknosomie 96.
 — und Cholelithiasis 92.

Quertyp 49.
QUINCKESCHES Ödem 380, 381, 383.

 Rasse und Konstitution 9.
 Rassenkonstitution 11.
 Rassenmerkmal, spezifisches 10.
RAYNAUDSche Krankheit 211, 222.
 Reagin 342, 356.
 Reaktionsbereitschaft, genetische Bedingungen der idiosynkrasischen 346.
 Rechtsneurose 318.
 Reizberuf 38.
 Reizmangelberuf 38.
 Renaler Diabetes 457.
 Resensibilisierung 393.
 Resorptions-K-Avitaminose 779.
 Resorptionsstörungen nach Darmresektionen 717.
 Respirationsorgane 908.
RESTAN-SIGAUD-Typ 51.
 Restunverseifbare 811.
 Reticulin M 359.
 Rhinitis und Conjunctivitis 371.
 Rhinopathia pollinosa 371.
 Röntgenologische und chirurgische Behandlung 597.
Rohkost 783.
ROHRER-Index 55, 61, 66, 73, 105, 125.
 Rohrzucker 409.
 Rückresorption der \bar{U} 950.
 — harnpflichtiger Substanzen 950.

RUMPEL-LEEDESCHES Phänomen 222, 224.
RUSH-Desensitisation 396.

 Saccharose 409.
 Säurebasenhaushalt 688.
 Säurungskrise 782.
 Sakralteratom 200.
 Salzfrage 548.
 Salzhyperglykämie 454.
 Sanduhrmagen 379.
 Sarkom 179.
 Scapula scaphoidea 202.
 Schilddrüse 448, 515.
 Schilddrüsenhormon 481.
SCHLATTERSche Krankheit 176.
 Schleimhaut-anfälligkeit 168.
 — -probe 385.
 — -schwäche, anlagebedingte 168.
 Schnelldesensibilisierung 396.
 Schrifttum, konstitutionspathologisches 149.
SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSche Erkrankung 828.
 — —, Blutveränderung bei der 833.
 — —, Chemische Untersuchung der 836.
SCHÜLLER-CHRISTIAN-HANDSchen Erkrankung, Klinik der 828.
 — —, Krankheitsverlauf der 834.
 — —, pathologische Anatomie der 838.
 — —, Therapi der 837.
 Schwäche des Nervensystems, reizbare 14, 15.
 Seborrhoiker 93.
 Senkungsgeschwindigkeit 884.
 Sensibilisierungsvorgang 350.
 Serumanaphylaxie 365.
 Sexualorgane 512.
SIGAUD-Typ 66.
 Sinnesorgane 526, 909.
 — und Nervensystem, Erkrankungen 525.
 Skarifikationsprobe 386.
 Skelettsystem 175.
 Skorbut, infantiler 768.
 —, Klinik des 765.
 —, sporadischer 766.
 —, Theorie des 770.
 Sphingomyeline 809.
Spina bifida lumbosacralis 200.
 — — occulta 185, 192, 203.
 Spontanhypoglykämie, pathologische 461.
 —, physiologische 461.
 Sprue, avitaminotische Symptome der 732.
 —, einheimische 721.

 Spruekranke, Eiweißstoffwechsel bei 729.
 — —, Nahrungsausnutzung bei 728.
 — —, pathologische Anatomie bei 733.
 —, neurologische Störungen bei der 732.
 —, Stoffwechselstörungen bei der 726.
 Spurenelemente 682.
 Stadium, prämorbid 872.
 Standardabweichung 28.
 Standardinsulin, Verwendung von 576.
Status degeneratiosus 195, 196, 200.
 — dysraphicus 157, 158, 176, 194, 203, 289, 312.
 — hypoplasticus 182.
 — irritabilis 253.
 — thymico-lymphaticus 127, 152, 153, 154, 158.
 — varicosus 139, 142.
 Steißbeinmangel 200.
 Sterine 811.
 Stheniker 70.
 Stickstoffbilanz 709.
 Stickstoffgleichgewicht 671.
 Stigmenhäufigkeit 200.
 Stoffwechsel 241.
 — -asthenie 88.
 — -erkrankung 510.
 — und Ernährung 406.
 — -störungen bei der Gicht 977.
 — der Ödemkranken 709.
 Stomatitis aphthosa 722.
 Stomatopathia allergica 378.
 Struktursystem 19.
 Süßstoff 564.
 Suprasterin I 771.
 — II 771.
 Sympathicotonie 206.
 Sympathicotoniker 210.
 Sympathicovogotonie 276.
 Symptomatologie 367.
 Syndaktylie 184, 194.
 Syntropie 297.
 Syphilis, elterliche 35.
 Syringomyelie 158.
 Systemanomalie der Venen 139.
 Systemdisposition 301.
 Systemerkrankung des Nervensystems 151.
 Systemerkrankung des Skeletts 150.
 Systemkrankheit 126.
 —, Keimblatttheorie der 154.
 Syzygiologie, KRAUS 22.

 Tabeshäufigkeit in Tabikerfamilien 172.
 Tabespathogenese 158.

- Tabikerfamilie 171.
 Tachysterin 771.
 Teleangiektasie, essentielle 136.
 Temperament, visköses 300.
 Terminologie, konstitutions-
 typologische 309.
 Tetanietyp 49.
 Therapie, diätetische 543.
 Thrombangitis obliterans 225.
 Thymus 450, 517.
 — -Nucleinsäure 936.
 Tophus 887.
 —, ossärer 891.
 —, subcutaner 888.
 Torantil 400.
 Totenfinger 218.
 Toxisterin 771.
 Trinkerfamilie 35.
 Trophoneurose 310.
 Trophopathia pedis myelo-
 dysplastica 200.
 Typendiagnose, Methodik der 53.
 Typenvariabilität 9.
 Typologie 51.
 Typus muscularis 51.
 Tyrosin 1039.
- Überdosierung von Vitamin A**
 740.
Übererregbarkeit, vegetative
 230.
Überernährung 920.
 Ulcuskrankheit 790.
 Ulcusruhe 214.
 Umwelt 34.
 — -beeinflussung 34.
 — -schaden, nataler 36.
Unterernährung, chronische
 698.
 — infolge chronischer Er-
 krankungen des Magen-
 Darmkanals 717.
 — infolge mangelhaften fer-
 mentativen Aufschlusses
 719.
 Urdarmdach 156.
 Uroporphyrin, qualitativer
 Nachweis von 653.
 Urticaria 381, 382.
- Vaccineurin** 400.
Vagotonie 206, 212.
Vagotoniker 210.
Variabilität, korrelative 82,
 289.
 — und Norm 25.
Variabilitätsanalyse 27.
Variationskurve 28.
Variationsstatistik 29.
Vasolabiler 216.
Vasolabilität 220.
 —, konstitutionelle 218.
Venenerweiterung 144.
Verdauungsapparat 906.
Verdauungskanal 725.
Verdauungsorgane, Krank-
heiten der 504.
Vererbungsforschung und An-
thropologie, Konstitutions-
lehre von 21.
Vergleichszahl, alterskorri-
gierte 97.
Versicherungsmedizin 6.
Verteilungsindividualität 29.
Vitalkapazität 85.
Vitamin, antiskorbutisches
 761.
Vitamin A-freie Ernährung
 738.
 — — — beim Menschen
 741.
 — A-Mangel, Blutbild bei 742.
 — —, klinische Folgen des
 746.
 — —, künstlicher 743.
 — —, Störungen durch 737.
 — A, Überdosierung von 740.
Vitamin B-Mangel 747.
 — B₁, Chemie des 748.
 — B₁-freie Ernährung beim
 Menschen 750.
 — — — bei Tieren 749.
 — B₁ in der Therapie 752.
 — B₁, physiologische Wir-
 kungen des 748.
 — B₁, Vorkommen des 748.
 — B₂-Komplex 753.
 — B₆ 760.
 — C-Bedarf 764.
 — C, Chemie des 762.
 — C, Vorkommen in Lebens-
 mitteln 763.
- Vitamin D** 771, 800.
 — D-Mangel, Störungen in-
 folge 771.
 — E 774.
 — K 776.
 — K-Test als Leberfunktions-
 prüfung 777.
 — P 775.
Vitamine und Kohlehydrat-
stoffwechsel 437.
Vogelmensch 157.
Vollkornbrot 676.
- Wachstumskorrelation** 287.
Wanderniere 166.
Wasserhaushalt 475.
Wassersucht, epidemische 700.
 — der Gefägnisse 699.
Wasserzufuhr 548.
WELTMANN'Sches Koagula-
tionsband 884.
WILSON-Pseudoklerose 158.
v. WINIWARTER-BUERGER'Sche
Krankheit 227.
- Xanthin** 933.
Xanthomatose 502.
 —, primäre 848.
 —, primäre essentielle 807,
 828, 839, 845, 854.
Xanthosis diabetica 502.
- Zentralnervensystem** 270.
Zink 684.
Zirkulationsorgane 904.
Zöliakie 155.
Zubereitung, tischfertige 669.
Zucker 678.
 —, chemische Konstitution
 des 407.
Zuckerbildung aus Eiweiß 426.
 — aus Fett 427.
Zuckernachweisreaktion 411.
Zukunftsform 49.
Zwergwuchs, hypophysärer
 124.
 —, infantilistischer 126.
Zwillingsforschung 349.